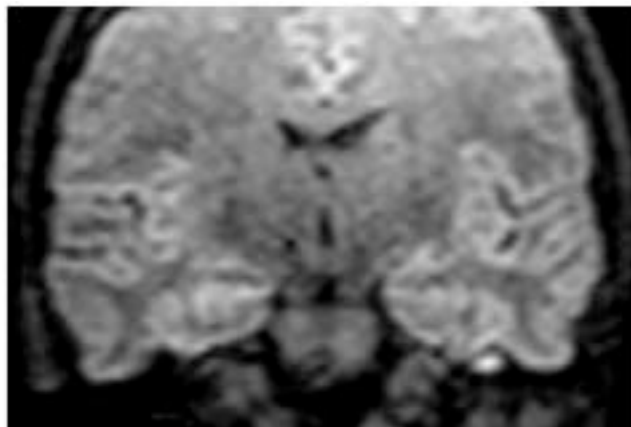




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

Tesis Doctoral

**UTILIDAD DE LA RESONANCIA
MAGNÉTICA CON PROTOCOLO DE
DIFUSIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON
COLESTEATOMA.**



Laura Garrido García

Directores:
Carlos Cenjor Español
Ángeles Franco López

[Escriba texto]

[Escriba texto]



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

Tesis Doctoral

**UTILIDAD DE LA RESONANCIA
MAGNÉTICA CON PROTOCOLO DE
DIFUSIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON
COLESTEATOMA.**

Laura Garrido García

Directores:
Carlos Cenjor Español
Ángeles Franco López

[Escriba texto]

[Escriba texto]

[Escriba texto]

[Escriba texto]



Dr. CARLOS CENJOR ESPAÑOL, Profesor titular de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada **“Utilidad de la Resonancia Magnética con protocolo de difusión en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con colesteatoma”**, ha sido realizada bajo mi dirección por Laura Garrido García en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, reuniendo las condiciones necesarias para ser defendida en público y poder acceder al grado de Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, firmo la presente en

Madrid, a 14 de octubre

Fdo. D. Carlos Cenjor Español

[Escriba texto]

[Escriba texto]

[Escriba texto]

[Escriba texto]



Dra. ÁNGELES FRANCO LÓPEZ, Profesora asociada de Radiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada **“Utilidad de la Resonancia Magnética con protocolo de difusión en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con colesteatoma”**, ha sido realizada bajo mi dirección por Laura Garrido García en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, reuniendo las condiciones necesarias para ser defendida en público y poder acceder al grado de Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, firmo la presente en

Madrid, a 14 de octubre

Fdo. Dña. Ángeles Franco López

[Escriba texto]

[Escriba texto]

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo agradecer muy especialmente la ilusión y dedicación en este proyecto a D. Carlos Cenjor Español. Por la confianza depositada en mí, la disponibilidad y sus buenos consejos, que me han ayudado para avanzar a lo largo de este camino que es la investigación.

En segundo a las Dras. Julia Montoya y Ana Alonso por ayudarme a entender mejor el maravilloso mundo de la Radiología. A la Dra. Ángeles Franco por su interés en la realización de este trabajo.

A todo el Servicio de la Fundación Jiménez Díaz, por enseñarme con entusiasmo la práctica de la Otorrinolaringología e inculcarme ese afán de mejora que intento poner en práctica todos los días. Ellos fueron parte imprescindible en este trabajo.

A la Dra. Moreno Pardo, por su apoyo y comprensión día a día.

A Ignacio Mahillo por la gran labor realizada en estadística sin la cual este estudio no se podría haber llevado a cabo.

A mis compañeros del Hospital Universitario Rey Juan Carlos por mostrarme que mi profesión no sólo es un privilegio sino también una afición.

Finalmente , a José y María Dolores, mis padres, Jerónimo, mi hermano y mi marido, Iñaki, por la dedicación, cariño y apoyo incondicional que siempre me han prestado.

[Escriba texto]

[Escriba texto]

RESUMEN

Utilidad de la Resonancia Magnética con protocolo de difusión en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con colesteatoma.

Objetivos

Determinar la fiabilidad de la Resonancia Magnética (RM) con técnica de difusión en el diagnóstico primario y de recurrencias del colesteatoma valorando la sensibilidad y especificidad de la prueba. Valorar si el uso de la RM con técnica de difusión permite disminuir el número de cirugías de revisión innecesarias. Cuantificar los beneficios económicos que conllevaría el uso de la RM de difusión en el seguimiento de pacientes con colesteatoma.

Métodos

Estudio retrospectivo de una serie de casos de pacientes con sospecha clínica de colesteatoma o pacientes con colesteatoma confirmado en una cirugía previa y en seguimiento. En todos los casos se realizó al menos una RM con protocolo habitual de difusión.

En los casos operados el resultado de la RM se comparó con el resultado de la histología, obteniéndose la capacidad diagnóstica de la RM de difusión.

Se estudió la asociación entre la variable resultado de la RM y las variables clínica, otoscopia, alteraciones audiométricas, valor de la TC y valor de la histología.

Se realizó un estudio de seguimiento en pacientes que poseían RM sucesivas para valorar si se producía la positivización del resultado de la RM y en qué momento.

Se llevó a cabo un estudio de costes económicos para valorar el ahorro sanitario que conllevaría el uso de RM de difusión de forma habitual en el seguimiento de los pacientes con colesteatoma.

Resultados

En el estudio se realizaron un total de 275 RM (cada RM fue considerada como un caso) que corresponden a 168 pacientes.

83 casos (30,18%) fueron operados con confirmación histológica en 75 de ellos (90,36%), obteniéndose una sensibilidad (S) de 0,945, especificidad (E) de 0,55, valor predictivo positivo (VPP) 0,852 y valor predictivo negativo (VPN) de 0,786 para la RM con técnica de difusión. El grupo de pacientes con primer diagnóstico de colesteatoma consta de 48 casos y presenta una capacidad diagnóstica con S de 0,912, E de 0,50, VPP de 0,816 y VPN de 0,70 y el grupo de recurrencia o recidiva de colesteatoma consta de 26 casos con una capacidad diagnóstica con S de 1, E de 0,667, VPP de 0,909 y VPN de 1. Encontramos que la comparativa entre ambos grupos para los índices de S, E, VPP y VPN no es estadísticamente significativa ($p=0,2872$ para la S, $p=0,6424$ para la E, $p=0,4618$ para el VPP y $p=0,5055$ para el VPN)

El estudio realizado sobre las asociaciones de la variable resultado de la RM y las variables clínica, otoscopia, alteraciones audiométricas, valor de la TC y valor de la histología demuestra que existe asociación entre las distribución de frecuencias de todas ellas ($p=0,0006$ para la otoscopia, $p=0,0144$ para las alteraciones audiométricas, $p=0,0101$ para el valor de la TC y $< 0,0001$ para el valor de la histología), excluyendo la variable clínica con $p=0,1186$.

Se estudió a los pacientes con primera RM negativa o positiva que han sido seguidos con nuevas RM hasta valorar si se produce o no la positivización de las

mismas, y en cuánto tiempo. Para ello se utilizó una curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier que estudió a los pacientes con RM de seguimiento hallando el tiempo hasta la positivización de las RM de seguimiento. De 37 pacientes con la primera RM negativa, se positivarón 11 pacientes, observando que el 50% de los pacientes presentaban una RM positiva a los 23,3 meses del seguimiento. En 37 pacientes con la primera RM positiva se positivarón 15 pacientes, observando durante el seguimiento con RM que el 50% de los mismos se positivó a los 23,5 meses.

Se estudió el impacto socioeconómico que resulta de la disminución del número de cirugías de revisión con el uso de la RM en 40 pacientes con sospecha de recurrencia o recidiva de colesteatoma y con la primera RM negativa. Para ello se realizó la comparativa entre 2 valores económicos, el gasto que supone las RM realizadas en el seguimiento añadiendo el gasto de la cirugía en los pacientes que finalmente precisaron cirugía de revisión y por otro lado, el gasto estimado por número de cirugías de revisión de pacientes a los que se les habría tenido que realizar la cirugía de revisión si no se hubiera estudiado su caso con la RM de difusión. El impacto socioeconómico alcanzó un ahorro de 144.313,12 euros con el uso habitual de la RM. En el caso de pacientes intervenidos durante el estudio con técnicas de mastoidectomía cerrada y en seguimiento, se incluyeron 12 pacientes y se obtuvo un ahorro de 37.961,81 euros.

Conclusiones

La RM de difusión es una prueba con baja especificidad y altamente sensible en el diagnóstico del colesteatoma, presentando la misma capacidad diagnóstica tanto en pacientes con primer diagnóstico como en recidivas o recurrencias, que permite disminuir el número de cirugías de revisión por su elevado VPN. Presenta la

[Escriba texto]

[Escriba texto]

capacidad de seleccionar los casos que realmente precisan cirugía de revisión con un protocolo de seguimiento con RM cada 18 meses en todo paciente intervenido de colesteatoma. Con el uso de protocolos de seguimiento con RM de difusión se obtiene un considerable ahorro económico con respecto a los protocolos de actuación que incluyen cirugías de revisión de forma sistemática.

ABREVIATURAS

3D: 3 dimensiones

ADC: coeficiente de difusión aparente del agua local

CAE: Conducto Auditivo Externo

CAI: Conducto Auditivo Interno

CEIC-FJD: Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz

CHS: canal semicircular horizontal

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

DS: Desviación Estándar

E: Especificidad

EGFR- α : Receptor del Factor de Crecimiento Transformador alfa

EPI-DW: Echo-planar imaging Diffusion-Weight

G.R.D.: Grupos Relacionados por el Diagnóstico

HASTE: Half Fourier Acquisition single-shot turbo spin-echo

IL: Interleuquinas

INF- β : Interferón beta

IPD: Imágenes Potenciadas en Difusión

i.v.: intravenoso

MMP: Metaloproteinasas de la matriz

no-EPI-DW: Non-echo-planar imaging Diffusion-Weight

ORL: Otorrinolaringología

P25: Percentil 25

P75: Percentil 75

PROPELLER: Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced

Reconstruction

[Escriba texto]

[Escriba texto]

PTHrP: Proteína relacionada con la Hormona Paratiroidea

RM: Resonancia Magnética

S: Sensibilidad

SS TSE EPI: single-shot turbo spin-echo

T: Tesla

T1: Tiempo de relajación 1

T2: Tiempo de relajación 2

TC: Tomografía Computarizada

TFE-DESDE: Turbo field-echo with diffusion sensitized driven-equilibrium

TGF- α : Factor de Crecimiento Transformador alfa

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

VPP: Valor Predictivo Positivo

VPN: Valor Predictivo Negativo

ÍNDICE

JUSTIFICACIÓN	1
INTRODUCCIÓN	5
1. COLESTEATOMA	7
2. EPIDEMIOLOGÍA	8
3. RECUERDO ANATÓMICO	9
4. HISTOLOGÍA	11
5. CLASIFICACIÓN Y ETIOPATOGENIA	14
5.1. COLESTEATOMA CONGÉNITO	16
5.2. COLESTEATOMA ADQUIRIDO	19
6. HIPÓTESIS ACTUALES SOBRE LA PATOGENIA DEL COLESTEATOMA	25
6.1. BIOLOGÍA CELULAR	26
6.2. RESORCIÓN ÓSEA	28
7. SÍNTOMAS CLÍNICOS Y COMPLICACIONES DEL COLESTEATOMA	31
8. DIAGNÓSTICO	37
8.1. RADIOLOGÍA SIMPLE O CONVENCIONAL	38
8.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA	41
8.2.1. OPACIDAD TISULAR	42
8.2.2. LESIONES ÓSEAS	43
8.3. RESONANCIA MAGNÉTICA	46
8.3.1. HISTORIA DE LA RM CON TÉCNICA DE DIFUSIÓN	47
8.3.2. ¿QUÉ ES RM CON TÉCNICA DE DIFUSIÓN?	47
8.3.3. APLICACIONES DE LA RM EN ORL: COLESTEATOMA EN EL OÍDO MEDIO.	50
8.3.4. CONSIDERACIONES TÉCNICAS DE LA RM DE DIFUSIÓN	52
8.3.5. IMÁGENES EPI-DW Y NO-EPI-DW	55
8.3.6. RM DE DIFUSIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO PATOLOGÍAS DE OÍDO MEDIO.	56
8.3.7. ESTUDIOS DE RM PARA EL DIAGNÓSTICO DEL COLESTEATOMA.	58
8.3.8. ESTUDIOS DE RM PARA DIAGNÓSTICO DE COLESTEATOMA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.	63
8.3.9. FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS.	63
9. TRATAMIENTO	65
10. IMPACTO SOCIOECONOMICO	69
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
HIPÓTESIS	73
OBJETIVOS	73
MATERIAL Y MÉTODOS	75
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	77

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN	77
2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	77
2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	78
3. RECOGIDA DE DATOS	78
3.1. DATOS RECOGIDOS DURANTE LA ANAMNESIS	79
3.2. DATOS RECOGIDOS DURANTE LA EXPLORACIÓN CLÍNICA Y PRUEBAS AUDIOLÓGICAS.	79
3.3. DATOS SOBRE RM	80
3.4. DATOS SOBRE LA TC	81
3.5. DATOS RECOGIDOS DURANTE LA CIRUGÍA	81
4. ANÁLISIS DE IMAGEN DE RM	82
4.1. PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN	82
4.2. ANÁLISIS DE LA IMAGEN	83
5. DESARROLLO DEL ESTUDIO	83
5.1. ESTUDIO DE CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PRUEBA	83
5.2. ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES	85
5.3. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO CON RM	85
5.4. ESTUDIO DE COSTES SOCIOECONÓMICOS	86
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	87
RESULTADOS	95
1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.	97
2. DESCRIPCIÓN DE CASOS OPERADOS.	99
3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RM PARA COLESTEATOMA.	101
3.1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RM PARA COLESTEATOMA EN CASOS OPERADOS.	101
3.2. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RM PARA COLESTEATOMA POR AÑOS	105
3.3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RM PARA COLESTEATOMA SEGÚN PRIMER DIAGNÓSTICO DE COLESTEATOMA O RECIDIVA	111
4. ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES Y RESULTADO DE LA RM.	115
5. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON RM	128
5.1 SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON RM NEGATIVA	128
5.2. SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON RM POSITIVA	132
6. ESTUDIO COMPARATIVO DE COSTES CON EL USO DE LA RM PARA EL DIAGNÓSTICO DEL COLESTEATOMA.	137
DISCUSIÓN	143
CONCLUSIONES	161
BIBLIOGRAFÍA	165

JUSTIFICACIÓN

[Escriba texto]

[Escriba texto]

JUSTIFICACIÓN

El colesteatoma es una forma de otitis media crónica agresiva que presentan 5 millones de personas en el mundo (1) con un alto riesgo de evolución a complicaciones severas. Se caracteriza por una alta tasa de recurrencias, que puede alcanzar hasta el 30% (2). Su tratamiento es quirúrgico, siendo en algunos casos necesarias cirugías de revisión para conseguir erradicar la enfermedad. Su diagnóstico de sospecha se basa fundamentalmente, en los síntomas clínicos del paciente y los datos otoscópicos. La Tomografía Computarizada (TC) es la prueba de imagen de elección para diagnosticar el colesteatoma. El inconveniente es que no presenta suficiente fiabilidad para diferenciar entre otitis media crónica y colesteatoma en determinados casos, con una sensibilidad del 42% (3).

La Resonancia Magnética (RM) de difusión es capaz de detectar la presencia del colesteatoma en oído medio y determinar si es necesario o no plantear un tratamiento quirúrgico (4). Por tanto creemos importante la creación de un protocolo correcto de actuación diagnóstica con la RM de difusión en pacientes con primer diagnóstico de colesteatoma y en pacientes con sospecha de recurrencia, que sea capaz de evitar cirugías de revisión innecesarias y que suponga un importante ahorro sociosanitario.

[Escriba texto]

[Escriba texto]

[Escriba texto]

[Escriba texto]

INTRODUCCIÓN

1. COLESTEATOMA

El colesteatoma ótico se define como el crecimiento en la hendidura del oído medio de piel con todas sus capas, de las que el estrato germinativo basal está en contacto con las paredes óseas de las cavidades neumáticas, mientras el epitelio queratínico superficial se descama como células necrosadas (5). El colesteatoma se caracteriza por ser una lesión destructiva que se expande gradualmente y produce complicaciones por la destrucción de estructuras vecinas. Se establece frecuentemente en el oído medio y mastoides (6), en el ápex petroso se originan entre el 1 y el 3% de los colesteatomas (7), siendo una entidad poco frecuente en el conducto auditivo externo (CAE) (8). Produce hipoacusia, disfunción vestibular, parálisis facial y complicaciones intracraneales (6). Asimismo, puede infectarse, convirtiéndose en una otitis crónica colesteatomatosa supurada (9). El término colesteatoma designa una enfermedad caracterizada por un comportamiento pseudotumoral, capaz de destruir el hueso y de provocar graves complicaciones hasta en un 22% de los pacientes, por esto algunos autores lo denominan “otitis media crónica supurativa peligrosa o agresiva” (1).

Las primeras referencias históricas que conocemos acerca del colesteatoma se remontan a 1683 en Francia cuando Du Verney habla por primera vez sobre *steotoma* (10, 11). Desde entonces el colesteatoma ha recibido diversos nombres o términos como “tumor perlado”, “margaritoma” y “queratoma” (6). El anatomopatólogo francés Cruvelhier en 1829 lo denominó “tumor perlado” (*tumeur perlee*) en razón a su aspecto blanco nacarado (1, 11). No fue hasta el 1838 cuando el término colesteatoma fue acuñado por primera vez por el fisiólogo alemán Johannes Müller para describir una neoplasia. Sin embargo, la estructura que hoy se conoce como colesteatoma no es una neoplasia, aunque comparte ciertas características como la

INTRODUCCIÓN

capacidad de ser recurrente y potencialmente peligrosa para el paciente (12). Aunque es un tumor benigno (-oma), no tiene colesterol (*col-*) ni grasa (-*stea-*) (11). En la historia de este proceso patológico, la denominación más empleada es la de "Colesteatoma Ótico", frente a otras que pretenden ser más adecuadas. A pesar de ello ha sido y sigue siendo la denominación más utilizada por los otólogos, incluso en la actualidad. A finales del siglo XIX, Bezold y Habermann demostraron que el colesteatoma está causado por la migración de piel desde el CAE hacia el oído medio, inducida por la inflamación crónica (5). En la actualidad, a pesar de las numerosas investigaciones, la fisiopatología del colesteatoma aún no está clara.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que unas 5 millones de personas en el mundo presentan otitis media colesteatomatosa. La predisposición a presentarlo es menos marcada en ciertas etnias, como pueden ser la raza negra, indios americanos y los japoneses (1), y mayores en la raza caucásica (11). Esta descrita una prevalencia extremadamente baja del colesteatoma en los Inuits, pueblos esquimales que habitan las regiones árticas de América y Groenlandia (11).

La incidencia del colesteatoma es 3 por 100.000 en niños y 9,2 por 100.000 en adultos y es 1,4 veces más común en hombres que en mujeres. La incidencia estimada del colesteatoma congénito es 0,12 por 100.000, pero la incidencia real puede ser mayor ya que la enfermedad puede perforar la membrana timpánica y por tanto ser mal etiquetado como colesteatoma adquirido (13). Aun así la incidencia del colesteatoma congénito parece estar aumentando por la mejora en el diagnóstico precoz de la patología (11).

3. RECUERDO ANATÓMICO

La membrana timpánica es una membrana fibrosa y elástica, delgada pero resistente, que separa el CAE de la cavidad timpánica (14). La membrana timpánica mide unos 9 mm de diámetro (15) y está orientada de manera que su cara externa mira lateral, inferior y anteriormente. El tímpano posee 2 porciones: *pars tensa* y *pars flácida*. La primera es mucho más grande y vibra, ya que tiene tensión (5). Se encuentra en la parte central y en ocasiones permite la visualización de la apófisis larga del yunque y la articulación incudoestapedial (15). La segunda, llamada membrana de Schrapnell, carece de tensión, no participa en la transmisión del sonido y su forma es triangular por encima de la apófisis corta. En la zona periférica la inserción de la membrana timpánica es circular, mediante el *annulus*, excepto en la porción superior que coincide con la *pars flácida* (15).

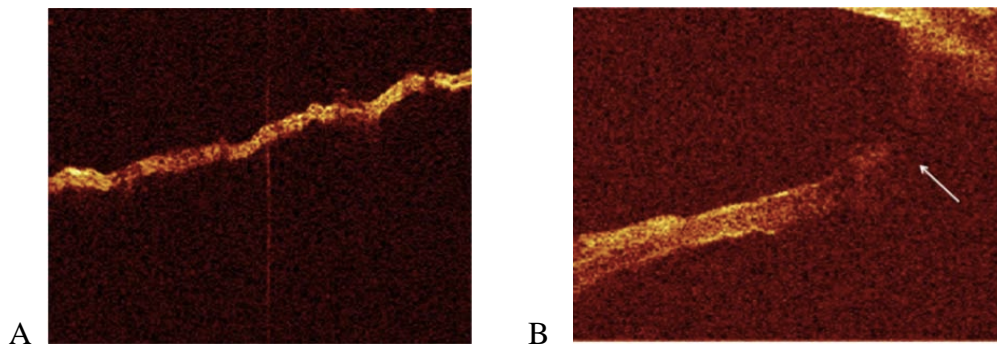
Si la cara externa de la membrana timpánica es cóncava, la cara interna es convexa. En esta cara podemos describir varios elementos (14):

- El anillo fibrocartilaginoso.
- El manubrio o mango del martillo.
- El receso superior o bolsa de Prussak, que consiste en una depresión que corresponde a la *pars flácida* y que suele estar ocupada en pacientes con otitis media colestomatosa.
- Los pliegues maleolares anterior y posterior por los cuales pasa la cuerda del tímpano.

La membrana timpánica está constituida por 3 capas histológicas: externa (epitelial escamosa), media (fibrosa) e interna (mucosa) (16). La capa fibrosa o media está formada por 2 láminas, la lámina externa que se compone de fibras radiadas que convergen desde el surco timpánico hacia el mango del martillo y la lámina interna

INTRODUCCIÓN

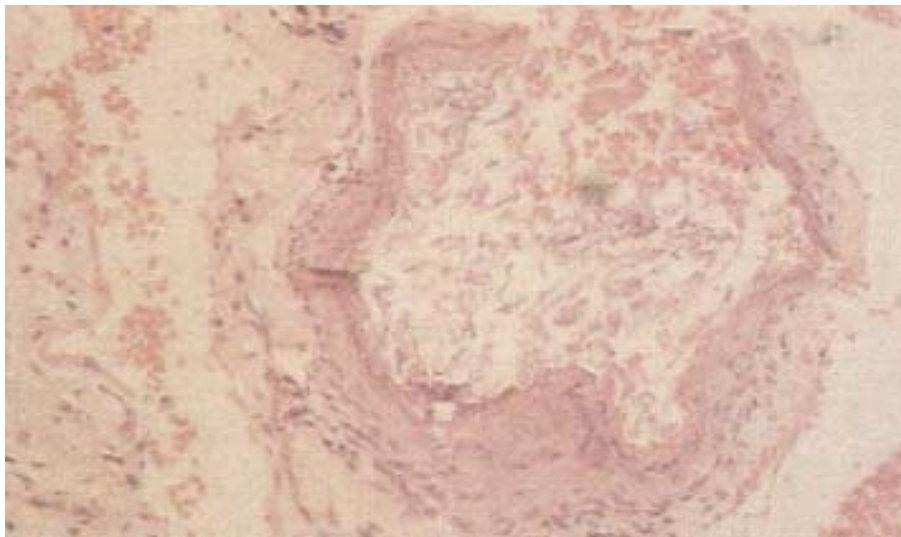
que está formada por fibras circulares que se fijan también al mango o pasan mediales a éste. Ambas capas descritas van a formar el anillo fibrocartilaginoso. La capa fibrosa esta ausente a la altura de la *pars flácida*, lo cual explica su gran laxitud y su débil resistencia (14), siendo la zona del tímpano que con más frecuencia se ve invadida por el colesteatoma cuando avanza hacia el oído medio.



Imágenes con tomografía de coherencia óptica (TCO) que muestran la membrana timp . B: membrana timpánica con perforación (flecha) (17).

4. HISTOLOGÍA

El colesteatoma de oído medio es una masa redondeada con una superficie de color blanco nacarado que puede adquirir desde milímetros de diámetro hasta varios centímetros (18).



Perla de colesteatoma de pequeño tamaño (19).

El análisis microscópico del colesteatoma revela escamas de queratina anucleadas completamente diferenciadas y muertas, es lo denominado capa córnea del epitelio pavimentoso (1). Por el contrario la matriz está compuesta por epitelio pavimentoso completamente diferenciado similar a la epidermis de la piel y sobre el tejido conjuntivo se encuentra la llamada perimatriz. Hay una capa basal de células cuboideas pequeñas sobre la cual se encuentra una capa epidermoide compuesta por una hilera de 5 o 6 hileras de células con espinas intercelulares. Una capa granular delgada, con células que presentan gránulos citoplasmáticos queratohialinos, separa la capa espinosa de la capa córnea extensa (6).

INTRODUCCIÓN

Macroscópicamente se diferencia una porción central, denominada centro amorfo, formada por escamas de queratina en disposición concéntrica en “bulbo de cebolla”, y otra periférica que la envuelve, denominada matriz (1). Al formarse el colesteatoma la epidermis que lo constituye se enrolla sobre si misma quedando su superficie hacia dentro o invertida formando la matriz. Al estar la epidermis envuelta sobre si misma, su lámina propia queda por fuera de ésta, constituyendo la capa externa o perimatriz. Ambas capas superpuestas forman un fondo de saco que mantiene dentro un contenido (18).

La matriz del colesteatoma está formada por epitelio escamoso queratinizado similar a la epidermis, con puentes intercelulares (desmosomas) y una disposición regular de sus capas de células. Se compone de 4 estratos que de fuera a dentro son: estrato germinativo, estrato de Malpighi o espinoso, estrato granuloso y estrato corneo (hiperqueratósico y descamativo). Este último estrato y su contenido formarán el contenido del colesteatoma (18). No presentan papilas ni anejos sebáceos (1).

La lámina propia o perimatriz se dispone por fuera de la matriz. Formada por tejido conjuntivo subepitelial (18), rica en fibroblastos (1) y tejido de granulación originado por inflamación crónica. En ella encontraremos células de infiltración crónica (linfocitos, células plasmáticas, mastocitos, polimorfonucleares y otras células que pueden actuar como macrófagos) (18). También pueden verse zonas de granuloma colesterínico, formado por espacios aciculares, muchas veces envueltos en células plasmáticas e infiltración linfohistiocitaria. El granuloma de colesterol puede presentarse en asociación con colesteatoma, o sin él. Es frecuente la observación de material córneo dentro del tejido de granulación, actuando como potenciador de la inflamación y la infección, considerados factores cardinales en los procesos osteíticos (1).

INTRODUCCIÓN



Colesteatoma que muestra la perimatriz, matriz y el saco colesteatomatoso, junto a un granuloma de cristales de colesterol en la parte derecha de la imagen (19).

El contenido del colesteatoma es una bolsa formada por las 2 capas anteriores (matriz y perimatriz) y que está llena de la superposición de capas descamadas de queratina. En el centro del colesteatoma se encuentra un magma caseoso compuesto por restos de queratina, ácidos grasos y cristales de colesterol (18).

5. CLASIFICACIÓN Y ETIOPATOGENIA

Durante la historia de esta enfermedad, han sido varios autores los que han intentado realizar una clasificación sobre el colesteatoma.

La clasificación de los colesteatomas, según Tos, se basa en el lugar donde asienta el colesteatoma (colesteatoma de ático, colesteatoma del seno o colesteatoma con retracción de la *pars tensa*), lo que es un factor importante para la elección del procedimiento quirúrgico y del pronóstico (6).

Existe otra clasificación, realizada por Alaminos y Olaizola en la que prima el hecho de donde se localizó primariamente el colesteatoma, y si éste crece de dentro a fuera o de fuera a dentro (10). Se incluyen en esta clasificación los colesteatomas intrínsecos (aquellos que han tenido su origen en el interior del oído medio, por ejemplo, colesteatomas congénitos y metaplásicos) y los colesteatomas extrínsecos (aparecen tras una perforación timpánica como los colesteatomas recidivantes).

Aunque han existido diversas clasificaciones, tradicionalmente se han distinguido 2 formas dentro de la entidad conocida como colesteatoma. La primera es el colesteatoma congénito y la segunda el colesteatoma adquirido en el cual destacan los traumáticos, iatrogénicos, metaplasia, hiperplasia de células basales de piel del CAE, hiperqueratosis invasiva del CAE, retracción o invaginación secundaria (6, 10).

El colesteatoma congénito está originado por un defecto en el desarrollo embriológico provocado por la existencia de nidos de tejido epitelial en el hueso temporal. Por tanto existe antes del nacimiento y se han descrito en varias localizaciones, entre las que destacan la pirámide petrosa, mastoides y oído medio (10). En cambio, los colesteatomas adquiridos son una lesión producida después del nacimiento como resultado de una alteración del oído medio. Son clasificados como

INTRODUCCIÓN

primarios cuando se desarrollan a través de un defecto atical y secundarios cuando se producen a través de una perforación timpánica marginal o central (10).

Aunque los colesteatomas puedan tener diversos orígenes, sabemos que comparten mecanismos celulares similares (20). Dentro de sus características distintivas clínicas frecuentes podemos incluir invasión, migración, hiperproliferación, alteración de la diferenciación, agresividad y tendencia a la recidiva (6).

Para la producción del colesteatoma serían necesarias tres condiciones: una ubicación anatómica singular de la membrana timpánica, la coexistencia de infecciones crónicas o recurrentes e inflamación del tejido submucoso en el oído medio y la intervención en el proceso de mecanismos de reparación tisular (6).

El entendimiento profundo de la patogenia del colesteatoma en el oído medio es particularmente importante dado que la naturaleza destructiva de esta lesión explica en gran medida la morbilidad asociada con la otitis media crónica. Tanto el colesteatoma congénito como el adquirido, consisten en la acumulación anormal de epitelio descamativo en el oído medio y las cavidades accesorias (15). La tendencia de los colesteatomas de desgastar el hueso y la falta de tratamiento clínico eficaz apoyan la importancia de las investigaciones dirigidas al descubrimiento de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad (6).

El hecho fundamental de estas formas crónicas colesteatomatosas es la presencia de perforaciones timpánicas marginales. El origen de estas perforaciones se debe a una serie de factores entre los que destaca la agresividad del microorganismo causal de la infección. Suele tratarse de infecciones mixtas y polimicrobianas con participación de flora aerobia, más frecuentemente, el *Staphylococcus aureus*,

INTRODUCCIÓN

Pseudomona aeruginosa, *Escherichia coli* y *Proteus*, y de flora anaerobia, como *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Bacteroides* (12).

5.1. Colesteatoma congénito

En 1885 Lucae realiza la primera descripción de lo que actualmente se considera un colesteatoma congénito (6). Los colesteatomas congénitos se caracterizan por aparecer detrás de una membrana timpánica intacta, por lo que para establecer su correcto diagnóstico se debe apreciar una masa blanquecina con un tímpano íntegro sin antecedentes de perforación o infecciones previas y sin antecedente de cirugía otológica (15, 21).

En 1854, Von Remak planteó que el origen de los tumores dermoides y de otros tumores relacionados provenía de un folículo cutáneo desplazado al comienzo de la vida embrionaria. En 1855, Virchow sugirió que el colesteatoma provenía del tejido conjuntivo (6). No fue hasta 1930 cuando Körner describe la teoría congénita del colesteatoma, la cual intenta explicar el origen del tejido epitelial queratinizante directamente a partir de restos embrionarios de epitelio escamoso, o a partir del tejido indiferenciado, capaz de transformarse en tal (1).

Los colesteatomas congénitos fueron definidos por Derlacki y Clemis como un resto embrionario de tejido epitelial detrás de la membrana timpánica intacta sin antecedentes de otitis ni de cirugía (6). Cuando estos restos embrionarios persisten, debido a su alta actividad mitótica origina la formación del colesteatoma (15). Este colesteatoma congénito al originarse teóricamente sobre restos epidérmicos que han persistido en el oído medio, sobreviene en una caja timpánica que no ha padecido previamente otitis y, por lo tanto, coexiste con una membrana timpánica perfectamente indemne. Si el colesteatoma se infecta a posteriori perforándose la

INTRODUCCIÓN

membrana timpánica, el cuadro no podría distinguirse del colesteatoma adquirido (22).

Se han propuesto varias teorías sobre el origen del colesteatoma congénito a lo largo de la historia. Entre ellas destacan las teorías sobre la migración celular, la teoría de la contaminación del líquido amniótico, la teoría de la inclusión y la teoría de la formación epidermoide (13). A continuación procedemos a explicar cada una de ellas:

- Teoría de la Migración

Según esta teoría, la mayoría de las lesiones colesteatomatosas congénitas ocurren en la proximidad del *annulus* timpánico (unión entre el primer y segundo arco braquial), que juega un papel en el control de la proliferación y migración de piel desde el CAE durante el desarrollo fetal. Por tanto la ausencia de esta “barrera” permite la migración del tejido ectodérmico desde el canal externo hacia el oído medio. La evidencia de esta teoría es muy débil, ya que se basa en un estudio sobre cortes histológicos en fetos que demuestran proyecciones ectodérmicas en el mesénquima con el anillo timpánico ausente. Además esta teoría no explica la localización más frecuente del colesteatoma congénito en el mesotímpano anterosuperior (13).

Aimi propuso una teoría de migración epitelial en la que asumía que las células del ectodermo del CAE en desarrollo migraban accidentalmente a través del istmo timpánico hacia el oído medio y que tal vez esto originaba un colesteatoma congénito (6).

INTRODUCCIÓN

- Teoría de la Contaminación del Tejido Amniótico.

Northrop y cols. presentaron otra posible teoría en la cual las células epiteliales viables presentes en el líquido amniótico podrían ser la fuente del colesteatoma congénito (6). Según esta teoría el colesteatoma se desarrollaría a partir de la inoculación en el oído medio de células epidérmicas presentes en el líquido amniótico. El problema es que no existe ninguna evidencia que muestre como las células se implantarían en la mucosa del oído medio. Además, se conoce que el número de células ectodérmicas viables del líquido amniótico es muy pequeña, por lo que resulta difícil de imaginar como estas pocas células pueden llegar hasta el oído medio y crecer dando lugar a un colesteatoma (13).

- Teoría de la Inclusión

Postulada por Tos, se basa en el hecho de que los procesos inflamatorios que suelen acompañar a la otitis colesteatomatosa, aparece un aumento de retracción y adherencia de la membrana timpánica, lo que puede acarrear que ciertas células de la membrana timpánica queden atrapadas en el oído medio. El problema es que esta teoría no encaja con la etiopatogenia del colesteatoma congénito ni con la del adquirido (13).

- Teoría de la Formación Epidermoide

Teed, en 1936, y Michaels, en 1986, identificaron un resto epidermoide en el cuadrante anterosuperior del oído medio de huesos temporales de fetos humanos, que se denominó formación epidermoide (6). Después de la semana 33 de gestación no se encontró esta formación epidermoide y se postuló que la persistencia tras el parto de las formaciones epidermoides podrían ser un precursor del colesteatoma congénito.

INTRODUCCIÓN

Aunque la teoría se vio apoyada por la idea de que los restos embrionarios eran hallados en el mesotímpano anterosuperior, la prueba concluyente que requeriría una demostración en tiempo real de la formación de la lesión desde los restos epiteliales in vivo resulta muy difícil de obtener (13). Si bien las formaciones epidermoides pueden persistir en algunos oídos con la posibilidad de convertirse en colesteatomas congénitos, sus hallazgos no ofrecen un sustento directo para demostrar esta teoría (6).

5.2. Colesteatoma adquirido

El colesteatoma adquirido puede ser primario, cuando no está relacionado con otitis exudativas previas, o secundario, cuando esta precedido por una o varias otitis supuradas, que son las que originan el cuadro (18).

Los colesteatomas adquiridos primarios presuponen la existencia previa de un colesteatoma que se infecta posteriormente. En este caso, el colesteatoma se origina a través de la denominada bolsa de retracción formada en la *pars flácida*. Esta bolsa es una invaginación que normalmente se desarrolla en oídos afectados de otitis media secretora mantenida y sometidos a procesos de succión continua debido a las presiones negativas de la caja timpánica. La epidermis del CAE se renueva continuamente de forma que crece desde el ombligo de la membrana timpánica hacia la periferia de la membrana, avanzando en su recorrido a lo largo del conducto auditivo externo desde la parte más interna hasta el exterior. En ese trayecto la piel encuentra un “bache” o lo que sería lo mismo, la bolsa de retracción, que promueve la acumulación de epidermis que continua creciendo y se va acumulando en el interior de la bolsa, sumándose además a la descamación propia de la piel de la bolsa de retracción. Toda esta descamación o epitelio descamativo se acantona en la bolsa

INTRODUCCIÓN

creando un precolesteatoma. Esta formación comienza a adquirir independencia y comienza a crecer hacia la región atical formando entonces la masa del colesteatoma que posteriormente sufrirá procesos infecciosos (18).

El colesteatoma secundario se caracteriza porque tiene lugar tras un proceso infeccioso que destruye la mucosa de la caja originando una perforación marginal (18). Existen también el colesteatoma iatrogénico, que es la aparición de un nuevo colesteatoma provocado tras una cirugía del oído medio como la timpanoplastia o la colocación de tubos transtimpánicos; o el colesteatoma postraumático, que aparece tras un traumatismo que consigue desplazar el epitelio pavimentoso hacia el oído medio (6).

Sabemos que la inflamación juega un papel esencial en la patogenia del colesteatoma, sobre todo en su desarrollo y recurrencia. Se ha conseguido hallar un vínculo entre el proceso de cicatrización anormal y la patogénesis del colesteatoma, que parece relacionarse con un aumento de las interacciones entre matrix y perimatrix debido a la superproducción de colágeno por fibroblastos y aumento de la actividad transformadora del factor- β de crecimiento (20).

Dentro de la patogenia del colesteatoma adquirido, cabe destacar la existencia de 4 teorías reconocidas, cada una de ellas intenta explicar 4 mecanismos diferentes que conllevarían a la formación del colesteatoma (6). La teoría de la metaplasia propuesta por Tröltsch en 1864, Habberman y Bezold proponen la teoría de la migración en 1890, Lange describe las bases de la teoría de la hiperplasia basal en 1925, y en 1933 Wittmaack formula la teoría del bolsillo de retracción (20). Ninguna de estas teorías ha logrado explicar la formación del colesteatoma (1).

INTRODUCCIÓN

- Teoría de la Metaplasia Escamosa

En 1873, Wendt planteó que el epitelio no queratinizado del oído medio y de las cavidades mastoideas podría experimentar una transformación metaplásica hacia epitelio queratinizado, produciéndose así el colesteatoma debido a inflamación previa (6). Es un proceso reversible al estado original si las condiciones anatómicas y fisiológicas son restituidas (1). Es decir, se supone que un área de mucosa del oído medio, después de la necrosis o inflamación acaecida en una otitis, sufre una metaplasia, transformándose de epitelio ciliado respiratorio a epitelio pavimentoso queratinizado (18). Fue entonces cuando Sadé, usando la inmunohistoquímica (13) en biopsias de oído medio de pacientes pediátricos con otitis media descubre unos islotes aislados de epitelio queratinizado (6), lo que apoyó la teoría, señalando además que la inflamación podría convertir el epitelio pluripotencial del oído medio en epitelio pavimentoso estratificado metaplásico con queratinización (6). Según Sadé estos hallazgos demostraban un fenómeno de metaplasia el cual podría explicar tanto el origen del colesteatoma congénito como el origen del colesteatoma adquirido (13). Este epitelio metaplásico aumenta de tamaño debido a la acumulación de queratina y la infección recurrente produciría lisis y perforación de la membrana timpánica (6).

Tanto esta teoría como la teoría congénita , explica el desarrollo de aquellos colesteatomas que aparecen detrás de una membrana timpánica intacta y sin antecedentes de infección previa (1). Sin embargo, en el momento actual no existen pruebas histológicas o experimentales directas que evidencien que el colesteatoma se desarrolla a través de este mecanismo (6, 13). Aunque sus defensores se basan en estudios en los que han encontrado epitelio escamoso que forma depósitos de

INTRODUCCIÓN

queratina en el oído medio, queda por aclarar si éste es capaz de desarrollar verdaderos colesteatomas (1).

- Teoría de la Migración

Conocida como teoría de la migración, emigración o invasión, y basada en la progresión de epitelio escamoso desde el borde de una perforación timpánica hacia el interior del oído medio (13). Propuesta por Habermann en 1988, esta teoría se explica con el inicio de una otitis media que destruye la mucosa de la caja timpánica en diversas áreas y provocando una perforación marginal en la membrana timpánica. La piel del CAE comienza entonces a crecer y penetra a través de la perforación marginal introduciéndose en la caja timpánica y continuando dentro de ella su crecimiento imparable, hasta que la estructura epidérmica formada adquiere características de autonomía propia y consigue independizarse de la piel del CAE. El recién formado colesteatoma continua creciendo por los espacios del oído medio aumentando su volumen y ocupando el ático, cuando éste se encuentra totalmente invadido continua su recorrido con expansiones hacia mesotímpano, antro y más direcciones. Durante este proceso de invasión el colesteatoma sufrirá episodios de infección manteniendo así la supuración crónica característica de la clínica del colesteatoma (18).

La migración del epitelio se ha observado en algunos pacientes con perforaciones timpánicas y en exámenes de huesos temporales. La pregunta es, porqué la patología del colesteatoma no ocurre más a menudo dada la gran incidencia de perforaciones timpánicas en la población general (13). Además este mecanismo se explicaría solamente si aparece una perforación marginal en la membrana timpánica. En el caso de que la perforación fuera central, los bordes íntegros de la membrana

INTRODUCCIÓN

timpánica impedirían el paso del epitelio descamativo hacia el interior del oído medio (18).

- *Teoría de la Hiperplasia Basal*

Descrita por Lange en 1925, propone que, en lugar de la *pars flácida*, es la membrana basal que separa la capa externa epidérmica de la mucosa interna la que desaparece, penetrando así el epitelio epidérmico queratinizado en el oído medio (18).

Se piensa que la inflamación crónica puede producir una transformación de la epidermis del tímpano y del CAE a una epidermis gruesa, con características invasivas (13). La membrana basal se disuelve focalmente y permite la invasión del espacio subepitelial por parte de los queratinocitos. La lámina basal se rompería por acción de la capa de células basales permitiendo la entrada a los queratinocitos de la epidermis que invadirían la lámina propia. Esos queratinocitos acantonados formarían quistes de inclusión que posteriormente conducirían a la formación del colesteatoma (6). La teoría de la hiperplasia basal explicaría algunos casos de colesteatomas adquiridos, pero aún no está claro si la inflamación es la causa de la hiperplasia, ya que si realmente es la inflamación crónica el desencadenante, debería existir una mayor incidencia y prevalencia de la patología del colesteatoma, adecuada a la de los procesos inflamatorios otológicos (13).

- *Teoría del Bolsillo de Retracción o de la Invaginación*

Sugerida por Bezold en 1890 (1), defendida posteriormente por Wittmaack en 1933 y aceptada actualmente como el mecanismo más frecuente de formación del colesteatoma adquirido (6). En este caso el colesteatoma se origina a través de la bolsa de retracción formada en la *pars flácida*. Esta bolsa es una invaginación que se

INTRODUCCIÓN

asocia con oídos afectados de otitis media secretora (18) y obstrucciones de la trompa de Eustaquio que acaban desarrollando una pobre ventilación del oído medio (13). Esta bolsa de retracción promueve la acumulación de epidermis que se va almacenando en su interior (18). Mientras la bolsa de retracción fuera capaz de eliminar la descamación en el conducto, no se formaría el colesteatoma, describiéndose muchas veces en la *pars fláccida* como un detalle anatómico (*foramen de rivinus*) (1). Si la descamación acumulada adquiere independencia y comienza a crecer en la región atical, forma el colesteatoma (18).

Lo que ocurre es que un colesteatoma puede formarse y después ocasionar una perforación secundaria debido a su expansión, infección o inflamación, lo que desafía el desarrollo del colesteatoma a través de un defecto timpánico primario (13).

6. HIPÓTESIS ACTUALES SOBRE LA PATOGENIA DEL COLESTEATOMA

Apartándonos de las diversas teorías pero centrándonos en la patogenia de la enfermedad, Louw es capaz de abordar este tema desde una actitud básica, diferenciando entre 2 categorías: lo que denomina condiciones precolesteatomatosas y condiciones colesteatomatosas que condicionan la aparición del colesteatoma (20). Se consideran condiciones precolesteatomatosas aquellas en las que existe una alteración en las uniones mucocutáneas con migración celular sin inflamación asociada, por ejemplo traumas timpánicos como perforaciones, atelectasias o retracciones. En las denominadas condiciones colesteatomatosas, ya sí existe inflamación crónica o prolongada en el tiempo, lo que acaba desarrollando el colesteatoma, considerándose estas últimas prerequisites para la formación del mismo (20).

Los criterios que orientan la patogenia del colesteatoma se encuentran en continuo estudio y revisión, como suele ocurrir con los problemas a los que aún no se les ha dado una solución. Hemos visto cuales son las 4 teorías más aceptadas que intentan explicar la formación del colesteatoma. Cada una de ellas podría explicar muchos de los colesteatomas adquiridos y aunque existen argumentos a favor de cada una de ellas, aún no se ha logrado su comprobación de forma inequívoca (6). A pesar de los diversos puntos de vista sobre la migración, hiperplasia y metaplasia en la formación del colesteatoma, es posible que sea una combinación de estas teorías la que pueda contribuir a un mejor entendimiento de la patogenia del colesteatoma adquirido (20). Parece que la persistencia de restos epidérmicos es la explicación más valorada para explicar el desarrollo del colesteatoma congénito (13). Por el contrario,

INTRODUCCIÓN

el desarrollo del colesteatoma adquirido puede ser explicado por varios mecanismos etiopatogénicos, aunque de todos ellos, es difícil encontrar un soporte clínico que apoye la formación del colesteatoma con la teoría de la migración (20) y la metaplasia (13). Se sabe que en el desarrollo del colesteatoma la inflamación juega un papel muy importante, tanto que, se ha sugerido que el tratamiento precoz de los procesos inflamatorios puede llegar a prevenir el desarrollo de epidermis con características invasivas (13).

6.1. Biología celular

De las teorías explicadas anteriormente sobre la etiología del colesteatoma, la teoría de la migración a través de una perforación timpánica o a través de succión negativa desde la caja timpánica es una de las más aceptadas. Pero todavía existen puntos controvertidos dentro de la teoría, como por ejemplo, por qué existe una migración anormal del tejido en algunos casos, cuando en condiciones normales la migración local tiene una dirección centrípeta a la membrana timpánica y lateral al CAE, por qué esto ocurre solo en algunas personas y qué hace ser al colesteatoma más o menos agresivo. Estas dudas han motivado la necesidad de estudiar las características hiperproliferativas del epitelio del CAE con técnicas inmunohistoquímicas (23). Un estudio más profundo sobre los patrones inmunohistoquímicos de la epidermis del CAE directamente asociados con la hiperproliferación puede ayudar a entender la génesis de muchas de las enfermedades en las que éste se encuentra involucrado, entre ellas el colesteatoma. Además, este conocimiento podría llegar a contribuir en la selección del mejor tratamiento y a establecer un pronóstico de la enfermedad (23).

La patogenia del colesteatoma se basa en una serie de acontecimientos en los cuales algunos componentes celulares y extracelulares se van a comportar de una

INTRODUCCIÓN

forma biológicamente anómala. El crecimiento hiperproliferativo que caracteriza al colesteatoma es mediado por una gran cantidad de factores de crecimiento y citoquinas, que en el momento actual solo se encuentran identificados parcialmente. El microambiente celular es fundamental para determinar el comportamiento de esos factores de crecimiento y uniones del citoesqueleto (6).

Durante la evolución natural del colesteatoma, las reacciones inflamatorias crónicas y agudas en la perimatriz se presentan como un fenómeno importante y revelan características similares a las del proceso de cicatrización de las heridas aunque con algunas salvedades. Se conoce que la epidermis reparada pierde la expresión de fibronectina (glucoproteína estructural involucrada en la cicatrización y reparación de las heridas que promueve la fagocitosis de partículas por parte de macrófagos y fibroblastos). En el colesteatoma, por el contrario, se aprecian cantidades elevadas de esta proteína en los lugares de invasión del tumor en el tejido conjuntivo subepitelial inflamado y granulaciones, interpretando entonces al colesteatoma como una herida que “no cicatriza” (6).

Las citoquinas y factores de crecimiento participan en procesos fisiológicos y patológicos como por ejemplo la neovascularización, la migración epitelial o la hiperproliferación. La actividad proliferativa del colesteatoma se observa sobre todo en las capas basal y suprabasal del epitelio, donde además se aprecia una elevada cantidad de mastocitos, productores de citoquinas, lo que puede contribuir al comportamiento agresivo del colesteatoma. Además, en el estroma del colesteatoma se encuentran fagocitos, células parecidas a los mastocitos, que pueden contribuir a la reacción inflamatoria crónica (6).

Es posible que en la patogenia del colesteatoma exista una alteración en la regulación de los queratinocitos con persistencia de la expresión del receptor del

INTRODUCCIÓN

factor de crecimiento transformador alfa (EGFR- α) en las capas suprabasales del epitelio del colesteatoma y una sobreexpresión del factor de crecimiento transformador alfa (TGF- α). Esta alteración en la regulación de la proliferación de los queratinocitos, sustentada en una estimulación del crecimiento autocrino del mismo epitelio del colesteatoma por el EGFR- α y el factor de crecimiento epidérmico, desencadenaría la actividad proliferativa de la matriz (6).

Cabe reseñar ciertas diferencias histopatológicas halladas entre el colesteatoma congénito y adquirido. Sabemos que el colesteatoma congénito es más agresivo y con peor pronóstico que el adquirido, y esto podría estar en relación con un mayor número de elementos inflamatorios mononucleares en la perimatriz del colesteatoma congénito. Aunque en el momento actual, tanto los fenómenos celulares e histológicos que se desarrollan en el colesteatoma como la agresividad encontrada entre colesteatomas en niños y adultos continúan siendo desconocidas (11).

6.2. Resorción Ósea

La resorción ósea es estimulada por varios factores, entre los que se encuentran la inflamación, presión local, queratina y citoquinas específicas, como las interleuquinas (IL-1 α , IL-1 β e IL-6), interferón beta (INF- β) y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), liberadas por el colesteatoma (6).

Los mediadores inflamatorios (citoquinas, prostaglandinas, óxido nítrico, factores de crecimiento y neurotransmisores) son liberados en el proceso inflamatorio crónico que envuelve al colesteatoma, comenzando con la incorporación de osteoclastos y la resorción ósea (6).

Se conoce que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) juega un papel esencial sobre los osteoblastos, permitiendo que éstos estimulen la resorción ósea

INTRODUCCIÓN

osteoclástica. Este proceso comienza con la incorporación de células mononucleares de la médula ósea y la multinucleación de estas células para convertirse en osteoclastos. Una vez convertidas en células especializadas tienen la capacidad de resorción de la matriz orgánica e inorgánica del hueso. La activación de los osteoclastos requiere productos del metabolismo del ácido araquidónico, las citoquinas mencionadas y otros factores desconocidos. La resorción ósea también está controlada por la relación entre osteoblastos y osteoclastos locales (6). Los osteoblastos serán los encargados de producir proteínas no colagenosas (osteopontina, sialoproteína ósea, osteoconectina y osteocalcina) que serán las encargadas de mantener la adhesión celular a la matriz, la diferenciación osteoclástica y la regulación del proceso de mineralización, además de tener cierta afinidad por la adhesión bacteriana (6).

La observación de pocos osteoblastos y de una diferencia evidente en el contenido de las proteínas no colagenasas en la matriz ósea vecina al colesteatoma podría indicar un impacto destructivo adicional por regulación a la baja de los osteoblastos. Las proteasas, como los activadores del plasminógeno y las metaloproteinasas de la matriz (MMP), también desempeñan un papel en la degradación de la matriz ósea. Se ha observado que las MMP-2 y MMP-9 contribuyen al remodelado óseo mediante la degradación de la membrana basal del colágeno tipo IV (6), además, su hiperproducción está asociada con un aumento de la inflamación en los colesteatomas en niños, demostrándose incluso que cuanto más joven es el niño, mayor es la expresión citoplasmática de MMP2 en el colesteatoma (11). Los miembros de la familia de las MMP desempeñarían un papel activo en los mecanismos activos de invasión del colesteatoma en el hueso temporal. Esto puede

INTRODUCCIÓN

deberse al hecho de que la regulación a la alta de las MMP depende de mecanismos complejos que no están controlados por una sola citoquina (6).

La investigación en el momento actual se centra en describir las células implicadas y su mecanismos moleculares de acción de forma que este conocimiento pueda ser útil para emplearlo en el tratamiento clínico de la enfermedad (6).

7. SÍNTOMAS CLÍNICOS Y COMPLICACIONES DEL COLESTEATOMA

7.1. Clínica

Como en cualquier patología otológica, la anamnesis juega un papel crucial a la hora de sospechar la enfermedad colesteatomatosa, por lo que resulta muy importante conocer cuáles son los síntomas involucrados en la historia clínica del colesteatoma. Históricamente, el diagnóstico del colesteatoma ha sido clínico (24).

A continuación se describen las manifestaciones clínicas de la otitis media colesteatomatosa:

- *Otorrea*

Se describe en la bibliografía como el síntoma principal en la clínica del colesteatoma, aunque no siempre aparece. Suele ser una otorrea espesa, fétida de color amarillento (25), pardusca (18, 26) e indolora, que no se asocia a infecciones de vías respiratorias altas ni a la entrada de agua en el oído, pudiendo presentarse sin que existan estas causas desencadenantes (25). Suelen constar entre los antecedentes que durante la primera infancia el paciente padeció otitis recidivantes o una única otitis aguda grave (18). Estas características junto con la falta de respuesta a cuidados y tratamientos médicos la hacen diferenciarse del resto de otorreas no colesteatomatosas. La *Pseudomona aeruginosa* es el germen más recurrente implicado en estos casos (21). El paciente puede dar poca importancia a la otorrea y tardar meses en consultar (1). En otras ocasiones, el paciente consulta casi de forma urgente porque esta otorrea cambia sus características, apareciendo mezclada con sangre (por rotura de lesiones polipoideas o granulomatosas debida a sobreinfección)

INTRODUCCIÓN

o por el desarrollo de otros síntomas que pueden evidenciar la presencia de alguna complicación (otalgia, cefalea, vértigo) (25).

Los gérmenes más frecuentemente implicados en la otitis media crónica son, como ya hemos comentado previamente, la *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, peptococos o peptostreptococos y *Propionibacterium acnes* (27).

- *Hipoacusia*

Es típicamente de transmisión, aunque puede existir una pérdida neurosensorial. El grado de hipoacusia también es variable y no se encuentra asociado al tamaño de la lesión, pudiendo colesteatomas pequeños afectar a la cadena osicular y desestructurarla llegando a producir grandes pérdidas auditivas (25). A veces el colesteatoma suele interponerse y suplantarla haciendo de columela, con ello transmite el sonido hacia la ventana oval y mantiene una audición aceptable, empeorando al vaciarse espontáneamente su contenido o al ser extirpado durante la cirugía (18, 26). En el caso de aparición de la enfermedad en la infancia, la hipoacusia es muy difícil de descubrir y valorar, añadiendo además la importancia que juega la audición en el proceso de aprendizaje (25).

- *Acúfenos*

Es un síntoma que suele estar presente, si bien el enfermo no siempre le concede una mayor importancia frente a otros síntomas, a no ser que sea continuo y afecte en cierta medida a su calidad de vida. Suelen ser de tonalidad grave, pudiendo ser bilaterales, muy probablemente debido a una alteración tubárica asociada. Cuando aparecen acúfenos agudos intermitentes pueden traducir la presencia de pérdidas neurosensoriales (25).

- *Vértigos*

INTRODUCCIÓN

En colesteatomas de larga evolución podemos encontrar alteraciones del equilibrio. Cuando aparecen crisis vertiginosas agudas suelen estar relacionadas con complicaciones laberínticas que llevan al paciente a demandar asistencia médica inmediata. En otras ocasiones las crisis se desencadenan tras una exploración o tras limpiezas de oído, lo que debe hacer sospechar de la posible presencia de una fistula laberíntica (25). El signo de la fístula se explora con una pera de Politzer mediante la cual creamos una presión que atraviesa el CAE y por la perforación timpánica alcanza el oído medio. Si existe la fistula, la presión se transmite al oído interno produciendo sensación vertiginosa y nistagmo hacia una u otra dirección, según la presión sea positiva o negativa (18, 26).

7.2. Complicaciones

Gracias a los avances desarrollados en las últimas décadas en el mundo de la medicina las complicaciones del colesteatoma han disminuido. Tanto la mejoría del nivel socioeconómico, como el uso de antibióticos (28) y la mejoría del tratamiento quirúrgico han reducido la presentación de casos complicados, así como su gravedad y mortalidad (29). Aunque no debemos olvidar, que en los últimos años, algunas de estas complicaciones se han visto incrementadas por el aumento de las resistencias a antibióticos (30).

Las complicaciones del colesteatoma pueden englobarse dentro de las complicaciones de las otitis, las cuales se van agrupar en 2 grandes grupos (30):

- Complicaciones extracraneales o intratemporales
 - Mastoiditis
 - Petrositis
 - Laberintitis

INTRODUCCIÓN

- Parálisis facial
- Complicaciones intracraneales
 - Empiema epidural
 - Tromboflebitis del seno sigmoideo
 - Absceso subdural
 - Meningitis
 - Absceso parenquimatoso o del parénquima encefálico.
 - Hidrocefalia otítica

Existen 3 vías de difusión de la infección (27). Por *tromboflebitis*, en la cual la infección pasa a los vasos a través de un hueso intacto. Por *erosión ósea*, generalmente en el colesteatoma tiene lugar por la osteólisis y su acción lesiva (30) y puede originarse por la presencia de inflamación del tejido de granulación que rodea al colesteatoma, y por la destrucción debida a las collagenasas producidas por epiteliales colesteatomatosas (29). O bien por *vías anatómicas*, ya sean constantes (*aditus ad antrum*, ventana oval..) o inconstantes (fistulas, dehiscencias..) (30).

El absceso subperióstico es la complicación extratemporal más frecuente. Causada por una infección en la mastoides que se extiende hacia el espacio subperióstico. Es muy frecuente en niños (11). La mastoiditis es su equivalente en la región intratemporal y compromete al mucoperiostio y al hueso subyacente (29).

La fistula laberíntica es el resultado de la erosión progresiva del colesteatoma sobre el laberinto óseo, con afectación del laberinto membranoso o sin ella. Es una de las complicaciones más frecuentes y se suele localizar en el canal semicircular horizontal. Aunque existen fistulas sin sintomatología subjetiva, suele aparecer vértigo, otorrea e hipoacusia. En la exploración de estos pacientes se encuentra el signo de la fístula o signo de Lucae (nistagmo neumático) (29).

INTRODUCCIÓN

La laberintitis de origen colesteatomatoso es rara. Se pueden diferenciar diversos tipos de laberintitis:

- La *laberintitis serosa* es el resultado de una inflamación en un área adyacente al colesteatoma, sin que exista una auténtica infección bacteriana. Se encuentra habitualmente asociado a una fístula laberíntica y el síntoma más frecuente es el vértigo.
- La *laberintitis aguda supurada* es la invasión bacteriana del oído medio que se desarrolla rápidamente pudiendo desembocar en patología meníngea o encefálica si no se trata de forma urgente. El síntoma más importante es el vértigo, diferenciándose de la laberintitis serosa en la hipoacusia neurosensorial que acontece asociada en la forma supurada.
- La *laberintitis crónica* se desarrolla lentamente con instauración de vértigo discreto con un aumento de la hipoacusia en una otitis crónica colesteatomatosa (29).

La parálisis facial como complicación de colesteatoma suele aparecer ante lesiones destructivas y osteíticas que acaban erosionando el hueso. El VII par craneal es el elemento nervioso que mejor soporta la acción lesiva del colesteatoma, siendo necesario una otitis muy agresiva y grave para poder destruirlo. Aparece con cierta frecuencia en la clínica. La mayoría de las veces aparece una destrucción del canal de Falopio, siendo la II porción la parte que con mayor frecuencia se expone, seguida del codo o III porción. El deterioro de la función del nervio tiene lugar por acción de la matriz y perimatrix del colesteatoma que ocasiona un daño a nivel del epineuro y perineuro provocando una neuritis y degeneración de las motoneuronas. En otros casos las lesiones pueden deberse a la congestión o el edema. La parálisis facial se suele presentar en el curso clínico de la enfermedad, bien en un episodio de

INTRODUCCIÓN

reagudización infeccioso o bien instaurándose de forma progresiva comenzando por paresia y terminando en una parálisis periférica (29).

La petrositis es una inflamación post-otítica del peñasco. En la actualidad es casi excepcional gracias al desarrollo de los antibióticos. La difusión de la infección se hace por contigüidad de las células neumáticas que acaba ocasionando un empiema puesto que las células no pueden drenar la supuración. El signo clínico más característico es el dolor pulsátil de localización aurículotemporal irradiado al hemicráneo correspondiente, que puede asociarse a malestar general con fiebre e incluso signos meningoencefálicos. Se debe instar tratamiento antibiótico de forma urgente para evitar que evolucione a una complicación craneal más grave (29).

Las meningitis como complicación ótica tiene lugar en otitis agresivas, con abundante supuración fétida (29). Existen tres vías de propagación en esta complicación que son la hematógena, por contigüidad (fisura de Hyrtl) o por erosión ósea (11).

Los abscesos intracraneales de origen otógeno pueden ser duros y subdurales o bien abscesos cerebrales o cerebelosos mucho más graves e importantes. Los abscesos del parénquima encefálico representan una de las complicaciones más peligrosas y serias de las otitis colesteatomatosas por su alta morbilidad y mortalidad (29).

La tromboflebitis del seno lateral ha disminuido su incidencia gracias al desarrollo de los antibióticos. Puede tener lugar por extensión de la inflamación por contigüidad, por extensión por continuidad a lo largo del sistema venoso o bien por la presencia de un coágulo séptico que se desarrolla a distancia. Los gérmenes más frecuentemente encontrados son el *Staphylococcus*, el *Streptococcus* beta-hemolítico, la *Pseudomona aeruginosa* y el neumococo. Suele debutar con dolor tenaz localizado

en el borde posterior de la mastoides y con un emplastamiento de la región retroauricular, junto con picos febriles (29).

8. DIAGNÓSTICO

Hemos definido en apartados anteriores al colesteatoma como la formación de depósitos de queratina en el interior del oído medio (5). Su diagnóstico se basa fundamentalmente en una sospecha clínica. Habitualmente los pacientes presentan otorrea, hallazgos otoscópicos característicos y/o pérdida de audición conductiva o mixta (25). La clínica con los síntomas descritos previamente llevan al paciente y al médico a la exploración timpánica (21). En la mayoría de los casos se apreciará en la otoscopia una perforación marginal timpánica, casi siempre localizada en la *pars flácida*. A veces esta perforación resulta muy difícil de ver por su pequeño tamaño, en estos casos puede ser de gran ayuda el uso del microscopio o de técnicas endoscópicas de oído. Generalmente, a través de la perforación se puede apreciar la masa blanquecina del colesteatoma. De igual manera es frecuente observar la supuración acantonada en el CAE, mezclada con detritus y escamas desprendidas de la lesión (18, 26), aunque no siempre es así, ya que podemos valorar al paciente en un momento intercrisis con costras que tapan la perforación (21).

Se deben realizar estudios audiológicos que incluyan una audiometría que normalmente muestra una hipoacusia de transmisión, aunque como ya hemos mencionado, puede existir también un componente perceptivo (26).

Cuando la clínica no es concluyente, el diagnóstico del colesteatoma se basa en pruebas complementarias de imagen. Hasta hace poco los estudios de imagen nos han proporcionado una información adicional de la extensión del proceso y de la concurrencia de complicaciones sin expresión clínica. Desde el uso de la radiología

INTRODUCCIÓN

simple con las proyecciones de Schüller, Chaussé y Guillén, pasando por la TC y la RM, el diagnóstico por imagen ha jugado una parte fundamental en el diagnóstico del colesteatoma (31). Pero actualmente es la RM, con imágenes potenciadas en difusión, la que cobra un papel clave convirtiéndose en una herramienta fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con colesteatoma.

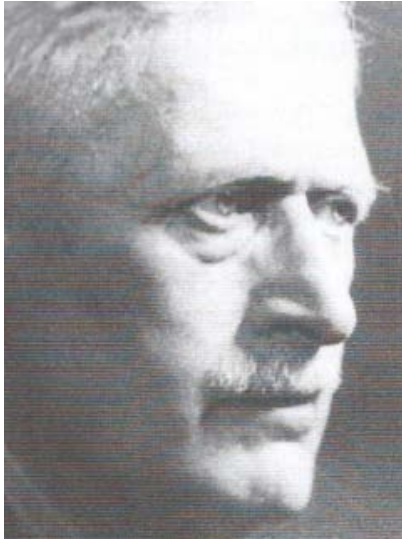
8.1. RADIOLOGÍA SIMPLE O CONVENCIONAL

En 1895, Wilhelm Conrad Röntgen descubrió los rayos X (31). A partir de entonces numerosos científicos trabajaron para ir perfeccionando la radiología y sus técnicas, creando otras nuevas que fueron aplicadas en el diagnóstico de diferentes patologías.

La radiografía convencional se presentaba como un prueba sencilla y rápida de realizar pero con una gran desventaja, ofrece una imagen que es la suma de múltiples elementos situados en distintos planos (32). Dentro de la Otoneurología cabe destacar a Arthur Schüller, quien creó 2 proyecciones para el estudio del hueso temporal, junto con las proyecciones de Chaussé III y transorbitaria de Guillén (31).

La proyección de Schüller es oblicua al peñasco, se realiza con el paciente en decúbito dorsal, con el rayo central entrando por la región temporal contralateral y saliendo por el CAE homolateral. Se visualiza el tipo de neumatización de la mastoides, el grado de aireación de las celdas, el estado de la trama trabecular, la situación de la porción proximal del seno sigmoideo y la altura del techo del oído medio (32).

INTRODUCCIÓN



Arthur Schüller y una imagen que muestra su proyección (32).

La proyección de Chaussé III: se realiza con el paciente en decúbito dorsal. El rayo central recorre el eje formado entre caja-aditus-antro, pero con una inclinación de 20 a 30 grados hacia el lado opuesto del rayo. El rayo central entra por fuera de la cresta orbitaria externa y sale junto a la protuberancia occipital externa homolateral. Es útil para estudiar la caja del tímpano, ático, aditus, antro mastoideo, canal semicircular horizontal (CSH) y los huesecillos (32).



INTRODUCCIÓN

Clement Chaussé y la imagen que dedicó al estudio del hueso temporal (proyección de Chaussé III) (32).

La proyección transorbitaria de Guillén se realiza con el paciente en decúbito dorsal. El rayo cae perpendicularmente sobre la base de la nariz. Se usa para visualizar la pirámide petrosa y el conducto auditivo interno (CAI) en toda su extensión (32).



Georges Guillén, creador de la proyección transorbitaria (32).

Con la llegada de la TC, de la que hablaremos más adelante, la radiología convencional quedó relegada a un segundo plano.

8.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La TC de los huesos temporales presenta un lugar preponderante en la evaluación de los procesos infecciosos del oído medio y permite el estudio fino de las estructuras óseas de la región temporal. Ha reemplazado totalmente el uso de la radiología simple, ya que objetiva con gran precisión el tipo de lesión y determina, en el preoperatorio, la anatomía y variantes del hueso temporal (21).

El estudio con TC debe realizarse con alta resolución, sin contraste, con filtro para hueso y superposición de cortes en los planos axial y coronal, a través de toda la *pars petrosa* (11). En la última década, con el desarrollo de TC multidetector es posible realizar exploraciones con gran rapidez y comodidad para el paciente. Se obtiene un volumen del peñasco en menos de 30 segundos, con técnica de voxel isotrópico, que posteriormente se puede reconstruir en todos los planos del espacio (en este tipo de estudios son importantes los planos axial y coronal), obteniendo imágenes de gran calidad (21).

Como ya se ha comentado previamente, el tratamiento del colesteatoma es quirúrgico (18), por lo que se recomienda la realización de TC preoperatoria cuya indicación es la de sugerir el diagnóstico de colesteatoma en los casos difíciles, en concreto cuando el tímpano es normal o cuando el oído ha sido intervenido con anterioridad, así como determinar la extensión del mismo (21). También permite, aunque en menor medida que la RM, descartar la presencia de complicaciones como la afectación meníngea, extensión a la fosa temporal, al laberinto o al conducto facial (33). Pero sobre todo, detecta las variantes anatómicas ayudando a evitar dificultades durante la cirugía (11). Por lo que la TC se ha demostrado muy útil en oídos medios y mastoides bien aireadas, pero resulta muy inespecífico cuando aparece ocupación por tejido blando inespecífico (34). Por lo que la TC presenta un alto valor predictivo

INTRODUCCIÓN

negativo cuando la mastoides se encuentra bien aireada, pero en casos de colesteatoma recurrente resulta muy difícil diferenciar entre éste y otros tejidos blandos inflamatorios del oído medio o la mastoides (2, 11).

El diagnóstico de colesteatoma mediante TC se basa en dos signos: la opacidad tisular y las lesiones óseas (21). El colesteatoma va a aparecer como una masa densa, homogénea, sin niveles hidroaéreos. Producen erosiones en la cadena osicular, muro del ático e incluso pueden afectar a los canales semicirculares y al seno lateral (33).

8.2.1. Opacidad tisular

Su localización es característica si se sitúa en el ático externo a través de la *pars fláccida* en el espacio de Prussak (que corresponde al espacio entre la pared lateral del ático y la cadena osicular) (14). Ocasiona desplazamiento de la cadena osicular hacia dentro o lisis de la misma (35) y ensanchamiento del antro o lisis de la pared del ático. Su crecimiento en el oído medio queda parcialmente limitado por el sistema musculoaponeurótico formado por el ligamento maleolar lateral que limita la extensión superior, el músculo tensor del martillo que limita la extensión anteroinferior y el receso lateral del yunque que limita la extensión hacia el aditus y el antro. Las modificaciones óseas pueden persistir sin opacidad atical visible, y en tal caso se trataría de un colesteatoma vaciado, persistiendo sólo los signos óseos indirectos (21).

INTRODUCCIÓN

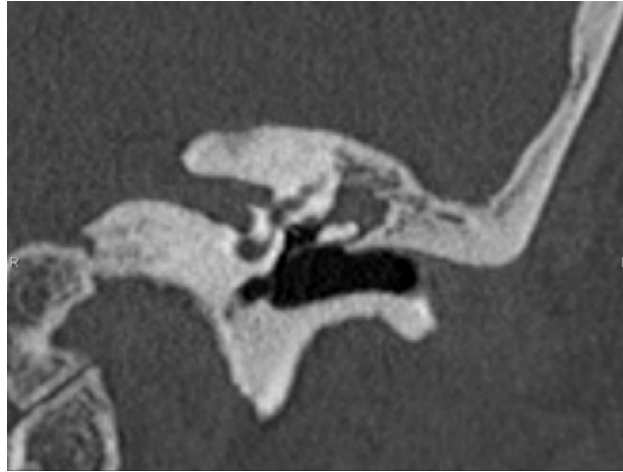


Imagen de TC que muestra opacidad tisular en espacio de Prussak.

8.2.2. Lesiones óseas

Se trata de una erosión ósea secundaria a la extensión del colesteatoma que se produce sobre la pared del ático, la cadena osicular, los conductos semicirculares, la fosa oval, la ventana redonda y el tegmen. La erosión de la cadena puede ser parcial o completa (21). Puede existir lisis de las paredes del antro con desaparición de espículas, y del espolón de Koerner (lámina ósea que se inserta en la fosita articular en la parte inferior del conducto facial, y corresponde a la persistencia de la sutura petroescamosa) (33).

Además, en el diagnóstico del colesteatoma se debe comprobar durante la evaluación del oído medio una serie de variantes anatómicas (36).

- Posición de la 2ª y 3ª porción del nervio facial y posible dehiscencia del facial.
- Prominencia de la vena yugular interna.
- Inclinação del tegmen y dehiscencia ósea del tegmen.
- Trayecto “aberrante” de la carótida interna en el interior del oído medio.
- *Foramen tympanicum* o de Husckle.

INTRODUCCIÓN



Imagen de TC que muestra ocupación de partes blandas con dehiscencia de *tegmen tympani*.

Los signos cardinales del colesteatoma descritos con la TC no pueden ser aplicables en los oídos postquirúrgicos por las alteraciones sufridas en el hueso, en la cadena osicular y la pérdida de referencias (37). La TC presenta una sensibilidad y especificidad del 42 y 48% respectivamente, para detectar colesteatomas residuales o recurrentes (3), siendo incapaz de diferenciar colesteatoma residual o recurrente de inflamación, fibrosis, tejido de granulación o granuloma de colesterol (38).

Es muy importante en exploraciones con TC la radioprotección, especialmente en niños que por su patología van a requerir numerosas TC a lo largo de su vida. Los mayores problemas están relacionados con el cristalino y con el mayor riesgo de cáncer inducido por la radiación. El cristalino se conserva intacto con la TC multicorte puesto que permite adquirir un volumen sin necesidad de que el plano incluya la órbita. La irradiación es estándar en la TC de peñascos, alrededor de 8 años naturales, mientras que las normas de radioprotección dan un umbral de riesgo de más de 100 años de radiación natural inducida por el cáncer (11). Todo esto debe tenerse en cuenta en el seguimiento del colesteatoma sobre todo en la infancia.

INTRODUCCIÓN

Las guías habituales recomiendan la TC sin contraste como primera prueba de imagen a solicitar en el diagnóstico primario del colesteatoma (35). Según estas guías la TC permite al especialista confirmar el diagnóstico, determinar la extensión y posibles complicaciones osteíticas y conocer la anatomía del oído medio y la mastoides, siendo necesaria la RM o angio-RM solo en casos de fístula laberíntica, erosión del tegmen con sospecha de extensión intracraneal o meningocele, o complicaciones neuromeníngeas (35).

8.3. RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM en otorrinolaringología (ORL) ha evolucionado en las últimas 2 décadas, consiguiendo imágenes de alta definición en cabeza y cuello (39). Se ha incrementado el uso de RM con técnica de difusión en los estudios de cabeza y cuello añadiendo información funcional adicional a los datos anatómicos (40). Algunas de estas aplicaciones han probado su valor clínico durante los últimos años, pasando desde la técnica inicial Echo-Planar Imaging Diffusion Weight (EPI-DW) (41) que no llegó a cumplir las expectativas creadas, hasta hoy, a la técnica Non Echo-Planar Diffusion Weight (no-EPI-DW) (42). Las secuencias con no-EPI-DW son las más sensitivas y específicas de todas las técnicas de imagen de las que disponemos para el diagnóstico del colesteatoma y además, pueden ser usadas como una única secuencia (40). Según Casselman, la mejor prueba de este éxito radica en que renombrados cirujanos otológicos de toda Europa usan la RM con técnica de difusión no solo para llegar al diagnóstico final de colesteatoma sino también para evitar el second-look o cirugía de revisión, lo que acarrea un descenso en el coste socioeconómico en los pacientes con colesteatoma (40). La RM se utiliza no sólo para estudio de complicaciones endocraneales sino además en busca de recidivas o recurrencias postoperatorias y para evitar el segundo tiempo quirúrgico, que hasta hace pocos años, se practicaba de forma sistemática (42).

Actualmente la RM ha cobrado un papel especial en el ámbito de la ORL. Se han descrito aplicaciones útiles de la RM de difusión en oncología de cabeza y cuello para diagnóstico de adenopatías tumorales y lesiones malignas, pudiendo incluso sustituir al PET-TC en un futuro (40). En neurología, la RM se aplica para la valoración de pacientes con defectos congénitos, candidatos a implantes cocleares, infecciones de oído interno o lesiones en el CAI (43). En patología de oído medio la

INTRODUCCIÓN

RM con técnica de difusión es la gran protagonista adquiriendo un papel muy importante en el diagnóstico y seguimiento del colesteatoma (40).

8.3.1. Historia de la RM con técnica de difusión

La RM con técnica de difusión se ha popularizado en los últimos años, con un aumento en el número de publicaciones en la literatura, si bien, el concepto de RM de difusión no es nuevo. La técnica fue descrita en los años 50 (39) y desarrollada en la década de los 90, en la investigación de la isquemia cerebral aguda, siendo utilizada en muchos centros para diagnosticar eventos cerebrovasculares. Esta técnica es la más sensible para detectar un infarto agudo y se puede utilizar para distinguir entre accidentes cerebrovasculares recientes y antiguos. Para los radiólogos es muy importante conocer bien la técnica de imágenes potenciadas en difusión (IPD), ya que puede mostrar una isquemia cerebral a los pocos minutos de producirse un daño irreversible (44).

Con los nuevos avances de software, la disponibilidad de máquinas de RM más potentes y nuevas técnicas de adquisición, se han descubierto otras aplicaciones de la RM de difusión entre las que destaca su uso en el diagnóstico del colesteatoma (39).

8.3.2. ¿Qué es RM con técnica de difusión?

Según Grossman y Yousem, intentar explicar las IPD puede resultar tan difícil como conducir bajo los efectos del alcohol. La RM con técnica de difusión se basa en la evaluación del entorno local de la célula para determinar las condiciones para la difusión acuosa (44). Es decir, cuantifica el desplazamiento neto de las moléculas de agua. Se ha demostrado que la velocidad del movimiento de difusión molecular del

INTRODUCCIÓN

agua esta marcadamente restringida en algunas afecciones, como la isquemia o abscesos piógenos, entre otras (45).

Estas secuencias fueron descritas por Stejskal y Tanner y posteriormente modificadas por Bihan, siendo útiles en accidentes cerebrovasculares donde se mostraba una señal brillante en los tejidos con restricción de la difusión en comparación con el cerebro o el agua (41).

Las técnicas básicas de RM utilizan un campo magnético homogéneo para excitar los protones de las moléculas de agua. Cuando se induce un campo magnético, los protones dentro de las moléculas de agua se alinean, en la dirección del mismo. Después, se aplican diferentes pulsos de radiofrecuencia para excitar los protones alineados con el campo magnético. Posteriormente estos se relajan, produciendo energía, la cual se convierte en señal, que es utilizada para la obtención de imágenes. La velocidad con la que cada protón se relaja difiere ligeramente en función del entorno local de cada protón. La medición de la relajación longitudinal da lugar a una imagen potenciada en tiempo de relajación 1 (T1) y la de la relajación transversal da una imagen potenciada en tiempo de relajación 2 (T2) (39).

Las imágenes potenciadas en T1 se utilizan para discriminar entre diferentes tejidos y en combinación con medio de contraste paramagnético de gadolinio intravenoso (i.v.), ya que las lesiones realzadas se vuelven más brillantes. En cambio, las imágenes potenciadas en T2 son muy sensibles a la presencia de una mayor cantidad de agua y permiten visualizar mejor el edema y los tejidos patológicos (44).

La secuencia de difusión difiere con respecto al resto de secuencias en que utiliza pulsos de radiofrecuencia de la misma intensidad y dirección, pero en sentidos opuestos, para excitar los protones de las moléculas de agua, al contrario que las técnicas habituales que usan campos magnéticos homogéneos. En la naturaleza, las

INTRODUCCIÓN

moléculas de agua están en un estado de constante movimiento, llamado movimiento browniano que fue descrito por Einstein en 1905 en su artículo “ Sobre el movimiento de partículas pequeñas suspendidas en un líquido en reposo, según la teoría cinético-molecular del calor ” (46).

. La secuencia de difusión discrimina entre las moléculas de agua normales, que poseen movimiento browniano y tejidos patológicos que presentan restricción de dicho movimiento. La posición inicial de las moléculas de agua se mide mediante un campo magnético pulsado y, después de un intervalo de tiempo, se aplica un segundo pulso de gradiente contrario. Durante el intervalo de tiempo entre la aplicación de los 2 pulsos, algunas moléculas de agua no se han movido (restricción de la difusión) mientras que el resto estarán en una posición nueva, en comparación con su punto de partida inicial (conservan el movimiento browniano normal). De este modo es posible detectar tejidos patológicos, que presentan restricción en la difusión normal del agua (39).

La disminución de la capacidad de los protones de agua para difundir normalmente produce una restricción de la difusión que se traduce:

1) En primer lugar aparecerá una intensidad de señal elevada en las IPD, lo que dará lugar a una señal hiperintensa en la RM (44).

2) En segundo lugar aparece una reducción del valor del coeficiente de difusión aparente del agua local (ADC) (44). El ADC es una cantidad que corresponde a una matriz de vectores de tensión en diferentes direcciones. La obtención de los mapas ADC permitirá diferenciar entre ambas causas de hiperintensidad en la IPD (45). Según el estudio realizado por Lingam et cols. el valor de ADC es menor en lesiones colesteatomatosas que en no colesteatomatosas, fijando como límite un ADC de $1300 \times 10^{-6} \text{ mm}^2$ (47). Aunque en el momento actual, el

INTRODUCCIÓN

valor de ADC no se usa como criterio diagnóstico (48), es posible que en un futuro sea útil aumentando la precisión en la detección de colesteatomas.

Dentro de los diferentes tipos de técnicas de RM de difusión que se usan en la patología del colesteatoma se incluyen las técnicas EPI-DW y no-EPI-DW. Cada tipo de secuencia de imagen tiene propiedades únicas, como la resolución espacial, los artefactos de movimiento y artefactos químicos.

8.3.3. Aplicaciones de la RM en ORL: colesteatoma en el oído medio.

Las imágenes de RM ponderadas en T1 tras la administración de gadolinio i.v. son útiles a la hora de diferenciar el colesteatoma recurrente de los tejidos de granulación. Los colesteatomas son lesiones avasculares por lo que aparecen como lesiones hipointensas tras la administración de contraste. En cambio, el tejido de granulación está pobremente vascularizado por lo que la ocupación se realzará en las imágenes tras la administración del contraste. Algunos estudios con RM postgadolinio son capaces de detectar colesteatomas grandes pero no diagnostican lesiones recurrentes menores de 3mm (49, 50). La adquisición de imágenes con contraste no está exenta de riesgos, alarga la prueba entre 30-45 minutos y en pacientes pediátricos precisa de anestesia general (37). Varios autores han investigado el uso de RM postgadolinio en el diagnóstico de colesteatomas residuales o recurrentes obteniéndose con esta prueba valores de sensibilidad (S) y especificidad (E) muy variables que oscilan entre 14-90% y 55-100% (49-54). Se han descrito protocolos de actuación en pacientes pediátricos con realización en primer lugar de RM de difusión y si en ésta se aprecia hipersignal compatible con colesteatoma se realizaba el T1 postgadolinio para la confirmación de la recurrencia colesteatomatosa (55). En el estudio de Williams et al. se obtuvo con 18 pacientes un valor predictivo positivo (VPP) de 92,6% con el uso de

INTRODUCCIÓN

RM con contraste (50). Según algunos autores, la RM postgadolinio no aporta nueva información a las técnicas de difusión no-EPI-DW de forma aislada, por lo que en la actualidad no se aconseja su adquisición en los protocolos habituales (42, 54).

En la última década, aparece una nueva aplicación de la técnica de difusión para el estudio del colesteatoma que prometía la mejora de la detección de lesiones residuales en el seguimiento (11). Los primeros estudios utilizaron imágenes de RM por difusión con imágenes EPI-DW para identificar colesteatomas (41). Sin embargo, la secuencia EPI-DW es muy susceptible a artefactos paramagnéticos producidos por la interfase hueso-aire del peñasco, lo que produce una importante distorsión de la imagen. Cuando el lóbulo temporal se encuentra cercano al hueso temporal y al espacio aéreo mastoideo se aprecia un artefacto curvilíneo característico de alta intensidad que dificulta el diagnóstico del colesteatoma (56). Además, las técnicas EPI-DW presentan una baja resolución espacial, pudiendo detectar sólo colesteatomas de 5 mm de tamaño o mayores (57). La S y E publicadas de la secuencia EPI-DW son respectivamente 81.6% (rango entre 77 y 86%) y 100%, y el VPP y valor predictivo negativo (VPN) 100 y 75% respectivamente (11).

Según Flook et al. algunos ajustes en el software pueden permitir a las imágenes EPI-DW detectar colesteatomas de forma fiable, y tan eficazmente como las imágenes no-EPI-DW (56). El equipamiento y los sistemas necesarios para realizar imágenes no-EPI-DW son diferentes a los necesarios para la realización de imágenes EPI-DW. El principal uso de las secuencias no-EPI-DW es para diagnóstico del colesteatoma, estando el resto de usos limitado. Como muchos departamentos poseen unidades de RM con técnicas EPI-DW, es lógico, según Flook, usarlos de la mejor forma posible, cuando las posibilidades económicas de pequeños departamentos no permiten la adquisición de equipos específicos para imágenes no-EPI-DW (56).

INTRODUCCIÓN

La secuencia con difusión no-EPI-DW para el diagnóstico del colesteatoma fue publicada por primera vez por el grupo belga liderado por Casselman en 2006 (57, 58). Tiene la ventaja sobre las técnicas EPI-DW de una mayor resolución y menos artefactos de susceptibilidad, siendo capaz de diagnosticar colesteatomas de hasta 2 mm de tamaño. Parece presentar VPP, VPN, S y E de 100% (11), aunque varía según series, siendo la S del 91%, la E del 96%, el VPP de 97% y el VPN de 85% en una de las última revisiones sistemáticas realizadas (42). Además, el periodo de adquisición de imágenes presenta una duración de 3-4 minutos, por lo que disminuye con respecto a los 5-8 minutos requeridos para la realización de la técnica EPI-DW (11) y no requiere inyección de contraste intravenoso (24).

La potencia de la mayoría de las máquinas de RM usadas en la actualidad es de 1.5 Tesla (T), el desarrollo tecnológico ha hecho posible nuevos modelos de 3T o mayor cuya adquisición es cada vez más común (11). Pizzini et al. y Lehamn et al. publicaron sus series con RM de 3T con S y E del 100% para el diagnóstico del colesteatoma (59, 60). Aunque la RM de 3T posea una mayor resolución, es más común la aparición de artefactos cuando se compara con las imágenes con 1.5T (37).

8.3.4. Consideraciones técnicas de la RM de difusión

Cuando se aplican las técnicas de difusión EPI-DW y no-EPI-DW en la evaluación del colesteatoma, los investigadores suelen usar diversas secuencias para adquirir las imágenes. Las técnicas no-EPI-DW pueden realizarse en forma de secuencias single-shot turbo spin-echo (SS TSE EPI) como la secuencia HASTE, o secuencias multishot turbo spin-echo como las secuencias PROPELLER y BLADE (24). Estas técnicas usan un método similar para codificar la difusión pero varían en la forma de adquisición de la imagen (34). Según Jindal, esto conlleva una limitación importante

INTRODUCCIÓN

en la revisión realizada por su grupo, ya que dificultaba la comparación de diversos estudios al haber utilizado diferentes parámetros para la adquisición de imágenes (42). Según Casselman, en la práctica no es posible el uso de valores comunes para diversos estudios publicados con sistemas de RM diferentes, por lo que es necesario la estandarización de las técnicas de adquisición de imagen y la confirmación de resultados en futuros estudios (40).

Las secuencias EPI-DW han sido hasta ahora la elección tradicional para secuencias de difusión por su rapidez y relativa insensibilidad al movimiento. El problema es que la calidad de la imagen puede verse afectada, como ya hemos comentado previamente, por la pobre resolución, artefactos de desplazamiento químico, mayor susceptibilidad a artefactos, efecto fantasma y distorsión geométrica (57). Todo esto puede enmascarar las áreas con restricción de la difusión dificultando así la evaluación del colesteatoma (34).

Para la adquisición de secuencias de difusión no-EPI-DW podemos usar, las técnicas HASTE, PROPELLER o BLADE, que varían según la marca comercial de RM utilizada. Estas técnicas son capaces de mejorar algunos de los problemas descritos con técnicas EPI-DW.

La más utilizada de las tres y sobre la que más documentos se han publicado es Half Fourier Acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE) (Siemens, Erlangen, Alemania) (59, 61-63). Es capaz de mejorar la sensibilidad al movimiento que presentaba la técnica EPI-DW aunque sea a costa de incrementar ligeramente el tiempo de escáner, además de mejorar la distorsión de la imagen y la susceptibilidad a artefactos (34). Esta técnica permite obtener tanto planos axiales como coronales. Una de sus limitaciones es que solo es capaz de obtener un b valor cada 3 minutos de adquisición, y se necesitan al menos 2 b valores para calcular el valor de ADC (48).

INTRODUCCIÓN

La secuencia PROPELLER (Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction, GE Healthcare, Milwaukee, WI, EE.UU.) en cambio, solo permite la obtención de planos axiales. Existen diversos estudios publicados con esta secuencia con variaciones en los resultados de S del 43% al 92,85% y E del 58% al 92.30% (45, 60, 64, 65). Esta secuencia sí permite la obtención de 2 *b* valores diferentes en 4 minutos 50 segundos de adquisición, permitiendo el cálculo del valor ADC sin necesidad de tiempo adicional (48).

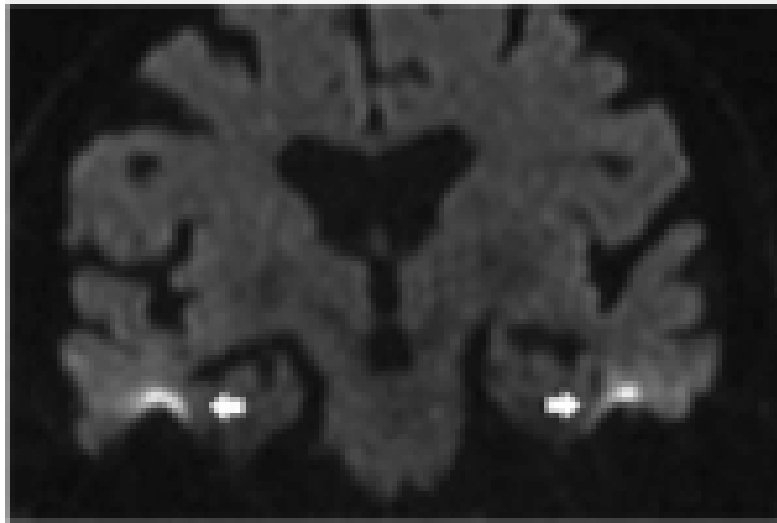
La secuencia BLADE (Siemens, Erlangen, Alemania) es una técnica multishot que consigue reducir considerablemente la sensibilidad al movimiento global. El único inconveniente de BLADE es que incrementa el tiempo de análisis hasta cuatro veces más que las secuencias EPI-DW (34).

Las secuencias no-EPI-DW usadas para el diagnóstico del colesteatoma deberían ser de una calidad similar en todos los sistemas de RM, sin tener en cuenta la intensidad de campo o el vendedor (40).

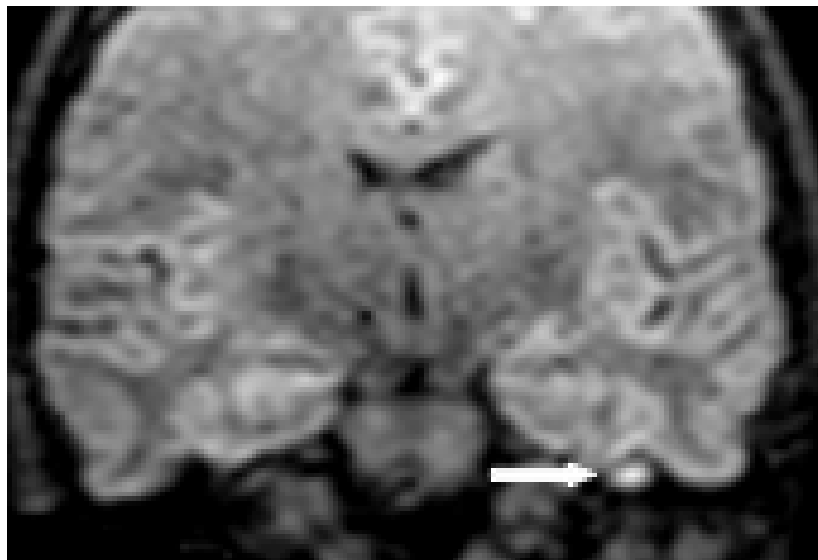
Recientes estudios han puesto de manifiesto la posibilidad de obtener imágenes en tres dimensiones (3D) de alta resolución con RM de difusión. Son las denominadas 3D turbo field-echo with diffusion sensitized driven-equilibrium (TFE-DSDE). Según sus autores, Yamashita et al., las imágenes 3D ofrecen una mayor evaluación anatómica comparable a TC, especialmente útil a la hora de planificar el tratamiento quirúrgico, reducen la susceptibilidad a artefactos e incrementan la resolución espacial comparadas con imágenes no-EPI-DW. Una de las limitaciones de esta técnica es que alarga el tiempo de exploración a 2 minutos 40 segundos comparadas con las técnicas no-EPI-DW que requieren 1 minuto y 18 segundos (66).

INTRODUCCIÓN

8.3.5. Imágenes EPI-DW y no-EPI-DW



Ejemplo de imagen de RM difusión EPI-DW. Señalados con flechas los artefactos en la interfase hueso-aire que producen una señal hiperintensa.



Ejemplo de RM difusión no-EPI-DW. Flecha señalando lesión hiperintensa compatibles con colesteatoma.

8.3.6. RM de difusión para el diagnóstico patologías de oído medio.

Como ya se ha comentado previamente, las pruebas de imagen más útiles actualmente en el diagnóstico del colesteatoma son la TC y la RM. La TC presenta la ventaja de permitir una valoración detallada de la anatomía del peñasco y sus variantes, en cambio tiene la gran desventaja de no poder diferenciar las características de la ocupación otomastoidea (67). Los pacientes, tradicionalmente eran sometidos a un second-look quirúrgico al año de la primera cirugía del colesteatoma para evaluar enfermedad residual (38), por lo que la TC era útil en estos casos cuando no existía tejido blando en el oído medio, pero cuando éste aparecía no era capaz de distinguir si el tejido blando es tejido cicatricial, granulación o colesteatoma residual (34). En cambio, la RM diferencia entre diversos tejidos pero presenta una pobre resolución anatómica. Algunos estudios han publicado resultados sobre la localización anatómica del colesteatoma según la RM comparado con los hallazgos quirúrgicos cifrados entre el 75-88% para la S y el 95-100% para la E (61).

Para intentar solucionar el problema de la falta de resolución anatómica de la RM algunos centros utilizan una combinación de TC y RM con técnicas potenciadas en difusión, de forma que obtienen una fusión de entre ambas imágenes. Esta nueva imagen resultante permitiría una mejor localización y el diagnóstico correcto de las lesiones a estudiar. Según Plouin-Gaudon et al. es muy útil en la evaluación preoperatoria de los pacientes pediátricos con colesteatoma, y también en el seguimiento de los pacientes ya intervenidos para ayudar a identificar aquellos que requieren un “second-look” (68).

La RM con difusión se presenta actualmente como una técnica capaz de ir más allá y caracterizar el tipo de ocupación. La tabla I muestra el diagnóstico diferencial

INTRODUCCIÓN

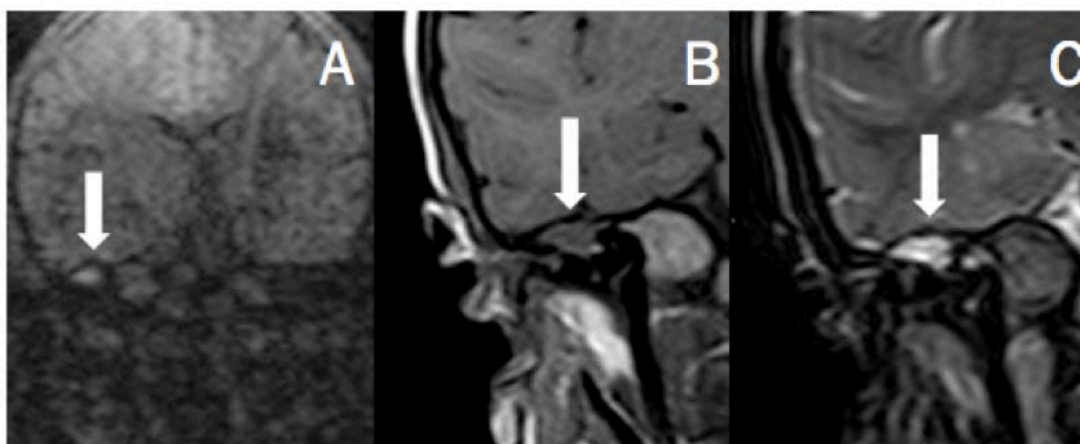
mediante RM de diversas patologías de oído medio en T1, T2, tras la administración de gadolinio y en IPD:

Tabla I: Diagnóstico diferencial con RM

	T1	T2	Realce precoz	Realce tardío	Difusión
Granuloma de colesterol	<u>Hiper</u>	<u>Hiper</u>	-	-	+/-
Mucosa / Tej. granulación	Hipo	Hiper	+++		-
Cicatriz	Hipo	Hiper	-	+ (30')	-
Colesteatoma	Hipo	Hipo Hiper	-	matriz	++

Hiper: hiperintensidad; Hipo: hipointensidad. 30': 30 minutos.

Las siguientes imágenes muestran una RM de difusión, imagen T1 y T2 para el diagnóstico del colesteatoma:



A. Imagen de difusión que muestra una lesión hiperintensa en el lado derecho. B. T1 Coronal con hipointensidad. C. T2 coronal con lesión nodular de 8mm hiperintensa en oído medio derecho

8.3.7. Estudios de RM para el diagnóstico del colesteatoma.

Se ha demostrado que el uso de RM de difusión reduce drásticamente la tasa de cirugías de revisión del 62% a menos del 10% (42). Esto tiene beneficios económicos, puesto que una reducción en los procedimientos quirúrgicos supera con creces el coste de las exploraciones múltiples. También existe el beneficio adicional de reducir la morbilidad potencial quirúrgica. Además la prueba puede realizarse sin contraste y sin radiación (69). En resumen, la secuencia no-EPI-DW presenta mayor S, E y valores predictivos para reemplazar un segundo procedimiento de forma rutinaria en la detección del colesteatoma residual (34). Siendo especialmente útil en casos con reconstrucción timpánica con cartílago que dificulta el examen otoscópico, cuando la TC no muestra erosión ósea, o sus hallazgos no son concluyentes, en caso de complicaciones y de extensión de la enfermedad (34).

Como toda prueba diagnóstica, existe una curva de aprendizaje en la que el radiólogo desarrolla la capacidad de interpretar la hiperintensidad producida por el colesteatoma en la RM de difusión. Este proceso requiere una estrecha cooperación junto con el otólogo quien ofrece al radiólogo información acerca de cirugías otológicas previas u otros detalles que pueden influir en el resultado de la interpretación de la imagen, como pueden ser materiales o prótesis utilizadas en cirugías previas, .

En 2011 aparece publicada por Jindal et al. una revisión sobre 16 estudios realizados (Tabla II) en los que se compara la técnica EPI-DW y no-EPI-DW (42) como herramientas para la detección de colesteatomas residuales o recurrentes. Se incluyeron 8 estudios con un total de 225 pacientes analizados con imágenes EPI-DW (53, 70-76) y 8 estudios con 207 pacientes a los que se le realizó imágenes de RM no-EPI-DW (2, 54, 59, 60, 62, 69, 77, 78). Este estudio concluye que las técnicas no-

INTRODUCCIÓN

EPI-DW son más seguras que las EPI-DW para identificar colesteatomas residuales o recurrentes con una S del 91%, E del 96%, VPP 97% y VPN de 85%. Como limitaciones de la revisión se destaca que la adquisición de imágenes de RM se realizó en cada estudio con unos parámetros técnicos diferentes lo que dificulta la comparación entre ellas y con series de pacientes muy pequeñas, algunos de los cuales no fueron sometidos a cirugía de revisión, lo que dificulta aún más la confirmación de los hallazgos radiológicos (42).

INTRODUCCIÓN

Tabla II: Estudios incluidos en la revisión publicada por Jindal (42).

Estudio (año publicación)	N	Tipo IPD	S	E	VPP	VPN	Tamaño (mm)
Cimsit et al.(2010)	26	EPI	100	93	92	100	ND
Jindal et al.(2010)	35	EPI	83	82	83	82	2-5
Venail et al.(2008)	31	EPI	60	73	80	50	2-5
Toyama et al.(2008)	17	EPI	91.6	60	84.6	75	4
Jeunen et al.(2008)	31	EPI	54	90	92	47	5
Stasolla et al.(2004)	18	EPI	86	100	100	92	2
Vercruysse et al.(2006)	45	EPI	12.5	100	100	72	4
Aikele et al.(2003)	17	EPI	77	100	100	75	5
Dubrulle et al. (2006)	24	No-EPI	100	91	93	100	5
De Foer et al. (2010)	63	No-EPI	83	87	96	57	ND
Dhepnorarrat et al.(2009)	22	No-EPI	100	100	100	100	3
Huins et al.(2010)	18	No-EPI	86	100	100	67	3
Pizzini et al.(2010)	11	No-EPI	100	100	100	100	2
Rajan et al.(2010)	15	No-EPI	100	100	100	100	3
Plouin-Gaudon et al.(2010)	17	No-EPI	62	88	89	58	4
Lehman et al. (2009)	10	No-EPI	100	100	100	100	3

INTRODUCCIÓN

IPD: imágenes potenciadas en difusión; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; EPI: echo planar imaging DW; No-EPI: no echo planar imaging DW; ND: no disponible. Tamaño: tamaño más pequeño capaz de ser detectado.

Tras valorar estos estudios, ¿podría entonces la RM reemplazar el second-look quirúrgico? Según Lin et cols., estos estudios no son concluyentes ya que son estudios con pequeño número de pacientes y con seguimiento a corto plazo, siendo necesarios estudios más amplios. Según otro estudio, sólo debería realizarse el second-look quirúrgico si la RM de difusión muestra signos de recurrencia colesteatomatosa (79). Habitualmente la decisión de realizar un procedimiento único sin second-look y con seguimiento por imagen suele basarse en la experiencia del experto (80).

En los últimos años, han surgido otros trabajos sobre la RM de difusión no-EPI-DW publicados por Mateos-Fernández et al. (45), Khemani et al. (61), Kasbekar et al. (64), Ilica et al. (81), Profant et al. (63) y Lingam et al. (47) (Tabla III) que aportan más datos a favor de la seguridad diagnóstica de la RM de difusión.

INTRODUCCIÓN

Tabla III: Estudios mas influyentes publicados entre 2011 y 2013.

Estudio (año publicación)	N	Tipo IPD	S	E	VPP	VPN	Tamaño (mm)
Mateos-Fdez et al. (2012)	54	No-EPI	92.85	92.30	92.85	92.30	ND
Khemani et al. (2011)	36	No-EPI	82	90	96	64	3
Kasbekar et al. (2011)	19	No-EPI	43-71	92-58	75-50	73-78	4
Ilica et al. (2012)	21	No-EPI	94.1	100	100	80	4
Profant et al. (2012)	33	No-EPI	96.15	71.43	92.59	83.33	3
Lingam et al. (2013)	72	No-EPI	91	88	-	-	3

IPD: imágenes potenciadas en difusión; S:sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; No-EPI: no echo planar imaging DW; ND: no disponible.
Tamaño: tamaño más pequeño capaz de ser detectado.

En 2012 aparece publicado un nuevo metanálisis de Li et al. que incluye diez estudios (2, 54, 59-63, 69, 77, 78) con un total reclutado de 342 pacientes. Todos los estudios incluidos fueron prospectivos con pacientes a los que se les realizó RM de difusión no-EPI-DW y posteriormente cirugía, que fue utilizada como gold estándar. Se obtuvo una S del 0,94 (intervalo de confianza 0.80-0,98) y E de 0,94 (intervalo de confianza 0,85-0,98), concluyendo que la técnica no-EPI-DW es altamente sensible y específica para detectar colesteatomas (24).

8.3.8. Estudios de RM para diagnóstico de colesteatoma en población pediátrica.

Un considerable número de publicaciones sobre el colesteatoma y la RM de difusión se han centrado en la población pediátrica (69, 77). Para intentar evitar las cavidades radicales en niños se suelen realizar técnicas quirúrgicas como la mastoidectomía cerrada o mastoidectomía abierta con reconstrucción de la pared posterior del CAE. Estas técnicas quirúrgicas presentan tasas de recurrencia en más del 30 % de los casos (82). Por lo que regularmente se realizan en muchos centros second-look quirúrgicos tras 12-18 meses de la cirugía primaria (83-85). Es por eso que en este tipo de pacientes cobra especial importancia el seguimiento con RM de difusión, ya que podría reemplazar la necesidad de cirugías de revisión (82).

Dentro de los estudios en niños destacamos los realizados con RM de difusión no-EPI-DW. El publicado por Plouin-Gaudon incluye 17 pacientes con resultados de S 62%, E 88%, VPP 89% y VPN 58% en el diagnóstico del colesteatoma con RM de difusión (77). El estudio de Rajan et al. incluye 21 pacientes, obteniendo resultados del 100% en S, E, VPP y VPN. El estudio de Huins et al. no está dirigido a pacientes pediátricos pero incluye en su muestra a 12 pacientes menores de 18 años, obteniendo un 100% en todos los valores.

8.3.9. Falsos positivos y falsos negativos.

En los diversos estudios realizados con RM de difusión con técnicas no-EPI-DW y EPI-DW se han publicado falsos positivos y negativos. Entre los falsos positivos destacamos los debidos a cerumen (64), material purulento y lesión cicatricial postoperatoria tabicada por espolón óseo (45), aparato dental y absceso en la cavidad mastoidea (72, 77), encefalocele (2), silastic (53), polvo de hueso (78), granuloma de colesterol, cordoma o tejido cicatricial (73, 76). Dentro de los falsos negativo

INTRODUCCIÓN

destacan los producidos por lesiones menores de 2 mm (2, 61, 62, 86), polvo de hueso (63, 78), artefactos de movimiento (62, 81), aspiración de perla de colestetaoma previa a la realización de la RM o colesteatoma autoevacuado espontáneamente (45). Existen materiales utilizados en la cirugía (prótesis, lámina de silastic y polvo de hueso) que pueden alterar el resultado de la RM de difusión (87).

La RM con técnica de difusión no-EPI-DW no es capaz de localizar lesiones de menos de 2 mm, tal y como hemos comentado previamente. Según Khemani et al. es posible que exista una tendencia a infraestimar el tamaño de la lesión en las evaluaciones radiológicas comparado con el tamaño de la lesión intraoperatoria (61).

9. TRATAMIENTO

El tratamiento del colesteatoma es siempre quirúrgico, excepto cuando existe un impedimento mayor (9, 18, 34). La cirugía está orientada a eliminar el colesteatoma y sus lesiones, dejando en algunas ocasiones la reconstrucción de las estructuras del oído para un segundo tiempo de la intervención o para cirugías sucesivas (18). En niños o pacientes jóvenes cobra una mayor importancia esta cirugía reconstructiva para asegurar una audición que permita el desarrollo adecuado.

La primera mastoidectomía moderna la describe Von Tröltsch, inmediatamente seguidas en Alemania por R. Schwartze y A. Eyssel en 1873. Numerosos autores como Grüber, Lermoyez, HHR Schwartze, Sourdille, Fritz, Kessel, Bondy, Wulltein y F. Antolí-Candela han desarrollado diversas técnicas sobre la cirugía de la mastoides (21).

La mayoría de estas técnicas se pueden englobar dentro de dos grandes técnicas: las técnicas abiertas y las cerradas. En las técnicas abiertas se exterioriza la mastoides eliminando la pared posterior del CAE (88), lo que permite al cirujano una exposición más amplia. Esta técnica se asocia con una menor tasa de recurrencias, pero suele presentar peores tasas de recuperación de la audición que en las técnicas cerradas (34). Por el contrario, las técnicas cerradas suponen la resección total o parcial de las zonas de neumatización de la mastoides y una plastia (reconstrucción de la mastoides) de la cavidad timpánica, conservando la pared superior y posterior del CAE (88). En niños se prefiere realizar la técnica cerrada (55). Esta técnica se asocia a una incidencia de colesteatoma residual de entre el 20 y el 30% y a una prevalencia aún mayor cuando la lesión está localizada en *sinus tympanicum* o en hipotímpano (42). La mayoría de los colesteatomas recurren en los primeros dos años tras la

INTRODUCCIÓN

primera cirugía, el 60% de ellos el primer año (34). Por ello se recomienda la realización de una segunda cirugía de revisión para erradicar la enfermedad (38, 89, 90), sobre todo cuando la técnica es cerrada.



Imagen de mastoidectomía abierta.

Existen otras variantes técnicas como son la técnica a demanda basadas en los trabajos de F. Olaizola (91, 92). Estas técnicas se engloban dentro de las técnicas abiertas y consisten en realizar una atico-exposición y antro-exclusión, en las cuales se elimina el oído medio ampliando dichas estructuras con inclusión de las mismas en la cavidad timpánica, no implicando al resto de las celdas (21). Se describe un tasa de recurrencias con ésta técnica de 4,8% (93). Estas técnicas han sido completadas por E. Officers con obliteración de las celdas mastoideas (94). Según esta técnica se debe ampliar el antro y ático, realizando mastoidectomía completa por vía retroauricular, posteriormente se realiza obliteración mastoidea con esquirlas óseas autólogas de

INTRODUCCIÓN

cortical y polvo de hueso autólogo con sellado completo de la misma. Se consigue una cavidad controlable a través del meato auditivo externo (21).

Como ya hemos comentado, el tratamiento del colesteatoma es quirúrgico. Los colesteatomas pequeños limitados al espacio de Prussak sin erosión pueden ser resecados a través un abordaje transcanal realizando una aticotomía con posterior timpanoplastia. Si la enfermedad es más extensa, se puede realizar una técnica abierta o cerrada junto a una reconstrucción osicular. Ambas técnicas pueden beneficiarse del uso de injertos de cartílago para la reconstrucción de la membrana timpánica (34).

Para la cirugía del colesteatoma es necesario material que nos permita acceder visualmente e instrumentalmente a las zonas afectadas por el colesteatoma para poder limpiarlas. Por ello actualmente los otorrinolaringólogos se benefician del microscopio y del endoscopio de forma complementaria pudiendo acceder a espacios ocultos y mejorando la erradicación de la enfermedad (21). La adaptación de la endoscopia rígida para evaluación y cirugía otológica realizada por Magnan (95) supone un importante avance que permite abordajes mínimamente invasivos transcanal en bolsas de retracción.

La cirugía del colesteatoma requiere en la mayoría de los casos anestesia general ya que incluye la realización de fresado óseo. En la actualidad y siempre y cuando la situación del paciente lo permita puede realizarse en régimen ambulatorio, permitiendo su recuperación en las Unidades de Cirugía Mayor Ambulatoria. El manejo postoperatorio inmediato incluye seguimiento del paciente con curas protocolizadas. En la mayoría de los casos se mantiene un vendaje mastoideo durante las primeras 48 horas. En las técnicas cerradas se mantiene el taponamiento endaural durante al menos 10 días y en las abiertas se suele mantener más tiempo para prevenir

INTRODUCCIÓN

estenosis de la cavidad. A los 2 meses se realiza una revisión programada con evaluación clínica y audiológica completa.

En la actualidad los protocolos en el seguimiento de pacientes intervenidos de colesteatoma se están viendo modificados por el uso creciente de técnicas de imagen con RM de difusión. Se recomienda la realización de RM de difusión a los 12-18 meses de la cirugía ya que antes de este periodo la información puede no ser útil, debido a que los colesteatomas recurrentes o recidivantes ocultos de menos de 2 mm no son visibles con la RM (21). Posteriormente se debe realizar seguimiento cada 12-18 meses con nuevas RM de difusión en pacientes con RM con resultado negativo previo (42) hasta los 10 años de la cirugía, cuando damos al paciente por curado si la enfermedad no recidiva.

10. IMPACTO SOCIOECONOMICO

Los GRD o Grupos Relacionados por el Diagnóstico son una herramienta de gestión normalizadora, en la que mediante un programa informático, alimentado con los datos de los pacientes dados de alta hospitalaria denominado el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), podemos clasificar a los pacientes en grupos clínicamente similares y con parecido consumo de recursos sanitarios. En el año 1997 se aprueba por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo el proyecto de Análisis y desarrollo de los G.R.D. Actualmente, todas las Comunidades Autónomas participan en este proyecto (96).

Una de las líneas de trabajo que desarrolla actualmente el Ministerio de Sanidad y Política Social en consonancia con los objetivos de este proyecto es el desarrollo de los pesos estatales españoles de los G.R.D. y la homogeneización de los sistemas de imputación de costes. El concepto de peso está basado en la relativización del coste medio de cada uno de los G.R.D., los cuales llevan asociado un peso relativo que representa el coste previsible de este tipo de pacientes respecto al coste medio de todos los pacientes de hospitalización de agudos (97).

El G.R.D. que se asigna a la mastoidectomía (descrito como “Procedimientos sobre senos & mastoides”) corresponde al apartado 53 en el caso de pacientes con edad ≥ 18 y al apartado 54 en el caso de pacientes con edad < 18 . A éstos G.R.D. se le asigna un peso de 1,0056 y de 1,3744 respectivamente. Con una tarifa asignada de 4.182,75 € y 5.717,06 € respectivamente (98).

INTRODUCCIÓN

Por tanto, en nuestro estudio se intenta valorar la utilidad de la RM con técnica de difusión no-EPI-DW para el diagnóstico primario de colesteatoma y en la recurrencia o recidiva de la enfermedad, así como el impacto socioeconómico producido por su utilización.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La RM es una prueba útil y efectiva en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con colesteatoma, ya que permite la detección de forma selectiva de la presencia del colesteatoma en oído medio. Por tanto, la RM de difusión se presenta como un método de imagen capacitado para confirmar o excluir el colesteatoma, lo que permite desarrollar protocolos de actuación que ayuden a evitar cirugías de revisión innecesarias y por consecuencia, supongan un elevado ahorro del coste socioeconómico.

Para verificar la hipótesis planteada nos marcamos los siguientes objetivos:

OBJETIVOS

A- Determinar la fiabilidad de la RM con técnica de difusión en el diagnóstico de primera intención del colesteatoma y en el diagnóstico de recurrencias o recidivas en pacientes con sospecha clínica de colesteatoma, valorando la sensibilidad y la especificidad.

B- Valorar si la RM con técnica de difusión es una técnica útil que permite disminuir el número de cirugías de revisión innecesarias, seleccionando los verdaderos casos con sospecha de recidiva o recurrencias.

C- Cuantificar los beneficios socioeconómicos que el uso de la RM con protocolo de difusión aporta en la práctica diaria habitual con respecto a los protocolos de actuación previos, que optaban por la realización de TC y que incluían cirugías de revisión de forma sistemática (35, 84, 89, 90).

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos a partir de los registros de consulta obtenidos en una cohorte histórica de pacientes que cumplían criterios de sospecha clínica de colesteatoma. Los pacientes acudieron a la consulta de Otorología Clínica del Servicio de ORL de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, entre el periodo de enero de 2009 a febrero de 2012. La cohorte se creó mediante la inclusión de casos sucesivos según asistencia a consulta, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, hasta cubrir el periodo de tiempo de la cohorte. En todos los casos se realizó al menos una RM con protocolo habitual de difusión (denominado también en nuestro centro “protocolo de Casselman”) como parte del seguimiento o en el proceso de diagnóstico.

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con sospecha clínica de colesteatoma en seguimiento en el Servicio de ORL a los que se le realiza al menos una RM con protocolo de difusión. Se incluye como sospecha clínica de colesteatoma los siguientes datos:

a. *Datos clínicos*: otorrea, hipoacusia subjetiva, vértigo o inestabilidad y parálisis facial.

b. *Datos otoscópicos*: perforación timpánica, retracción atical, otorrea, escamas epidérmicas, mucosa polipoidea y costra atical.

c. *Datos radiológicos en TC*: ocupación de partes blandas en oído medio o mastoides.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Pacientes con colesteatoma confirmado quirúrgicamente a los que se le realiza al menos una RM con protocolo de difusión durante el proceso médico de seguimiento.

2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplen los requisitos para la realización de pruebas de RM según la American College of Radiology en su Practice Guideline for performing and interpreting Magnetic Resonance Imaging (99):

- a. Marcapasos cardíaco.
- b. Clips ferromagnéticos en aneurisma intracraneal.
- c. Ciertos neuroestimuladores.
- d. Ciertos implantes cocleares.
- e. Ciertos cuerpos extraños ferromagnéticos.
- f. Aparatos electrónicos.

- Pacientes con claustrofobia a los que no se les pudo realizar la RM con técnica de difusión.

- Pacientes perdidos durante el estudio en los que no se pudo garantizar el acceso a la información o el seguimiento clínico adecuado.

3. RECOGIDA DE DATOS

El estudio se realizó en base a los datos recogidos en las historias clínicas de los pacientes y tras aprobación del proyecto por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz (CEIC-FJD) el 30 de marzo de 2012. Según el CEIC-FJD el estudio cumplía los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos fueron codificados y ordenados en una tabla de formato Excel para su estudio de forma que se pudiera garantizar su confidencialidad. Los datos y los documentos que pudieron identificar a los individuos que forman parte del estudio fueron confidenciales y, cumplieron lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, de forma que no estuvieron a disposición pública.

Los datos recogidos de cada paciente de la historia clínica fueron:

3.1. Datos recogidos durante la anamnesis

- Número codificado identificativo de cada paciente.
- Edad.
- Antecedentes personales de interés para el oído.
- Cirugías previas de colesteatoma.
- Número de orden de las cirugías previas de colesteatoma.
- Oído de sospecha (derecho o izquierdo).
- Datos clínicos: otorrea, hipoacusia, acúfenos, vértigo o inestabilidad, asintomático o estable.

3.2. Datos recogidos durante la exploración clínica y pruebas audiológicas.

- Datos de exploración otoscópica: perforación timpánica, retracción atical, otorrea, escamas epidérmicas, mucosa polipoidea, costra atical y oído inactivo.
- Existencia o no de alteraciones audiométricas que sugieran colesteatoma, en relación a la audiometría previa. Si es la

MATERIAL Y MÉTODOS

primera audiometría, se valorará comparando con la normalidad.

3.3. Datos sobre RM

- Existencia de diagnóstico de colesteatoma previo a la realización de la RM.
- Número de orden de las RM realizadas en cada paciente.
- Motivo por el que se solicitó la RM (RM para diagnóstico primario o para seguimiento).
- Resultado de la RM.
 - Negativo
 - Dudoso debido a artefactos de movimiento
 - Baja sospecha (lesión en RM de difusión que podría corresponder con colesteatoma con dudas diagnósticas debido a su pequeño tamaño o a la falta de hiperintensidad en la imagen en difusión).
 - Alta sospecha (diagnóstico claro compatible con colesteatoma)
- Comentarios del radiólogo sobre el resultado de la RM.
- Fecha de realización de la RM.
- Tiempo en meses de seguimiento del paciente desde la primera consulta hasta la realización de la RM.
- Tiempo en meses transcurrido entre varias RM.
- Tiempo en meses entre la última cirugía y la RM.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.4. Datos sobre la TC

- Solicitud de TC asociado a la solicitud de RM. (TC fue solicitado según el criterio del ORL que valoró al paciente y no de forma sistemática)
- Valor de TC si es que se solicitó.
 - No sospecha de colesteatoma primario o recidiva
 - Baja sospecha de colesteatoma en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (ocupación inespecífica por material de partes blandas, sin erosión ósea).
 - Baja sospecha de colesteatoma en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (ocupación inespecífica de partes blandas que sugiere cambios postquirúrgicos).
 - Alta sospecha de colesteatoma en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (compatible con otitis crónica con erosión ósea).
 - Alta sospecha de colesteatoma en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (compatible con cambios postquirúrgicos que sugieren recidiva de colesteatoma).
 - Resultado inespecífico, no valorable.

3.5. Datos recogidos durante la cirugía

- Tipo de cirugía realizada para el colesteatoma.
- Hallazgos reseñables de la cirugía realizada.
- Utilización de técnicas durante la cirugía que puedan alterar los resultados de las RM posteriores en el seguimiento (uso de prótesis metálicas o PoliBone®).

MATERIAL Y MÉTODOS

- Confirmación intraoperatoria de la presencia o ausencia del colesteatoma.
- Presencia o ausencia de colesteatoma en la muestra anatomopatológica.
- Existencia o ausencia de confirmación histológica del resultado positivo de la RM.
- Existencia o ausencia de confirmación histológica del resultado negativo de la RM.
- Juicio global sobre la utilidad o no de la RM en ese caso (valoración subjetiva del investigador en cada caso).

4. ANÁLISIS DE IMAGEN DE RM

4.1. Protocolo de adquisición

El estudio de imagen con RM se realizó mediante un modelo Philips Achieva de 1.5 Tesla (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) 8 channel head coil. El protocolo de adquisición de imágenes de RM con técnica de difusión incluyó:

- Coronal Turbo SE T2 (5mm slices, TR= 3000ms, TE= 82ms , flip angle = 90°);
- Axial T2W_DRIVE_HR_SENSE centrado en fosa posterior (0,6 mm slices, TR= 1500ms, TE= 151ms with flip angle = 90°);
- Coronal diffusion DWI_Msh_TSE (b= 800, 3 mm slices, TR= 3000ms, TE= 82ms, flip angle = 90°, ECG-gating), Coronal Turbo SE T1 (3mm slices, TR= 550ms, TE= 15ms, flip angle = 90°) y Coronal Turbo SE T2 (3mm slices, TR= 4440ms, TE= 110ms, flip angle = 90°) centrados en oído medio.

4.2. Análisis de la imagen

El análisis de la imagen fue realizado por un médico especialista en Neurorradiología. El criterio utilizado para el diagnóstico de colesteatoma en la imagen de RM potenciada en difusión fue el hallazgo de una o varias lesiones hiperintensas comparadas con la señal de intensidad cerebral, en imágenes $b=0$ seg/mm² que persiste o aumenta en las imágenes de valor b más alto (800-1000 seg/mm²), tal y como se ha descrito en estudios previos (4, 63).

5. DESARROLLO DEL ESTUDIO

5.1. Estudio de capacidad diagnóstica de la prueba

Sobre los registros de los **resultados de RM** obtenidos de la cohorte de pacientes operados se establecieron varios grupos:

- a. Grupo de RM Positiva o diagnóstica de colesteatoma: lesión hiperintensa en RM de difusión interpretada como diagnóstica de colesteatoma por el radiólogo con alta sospecha de colesteatoma.
- b. Grupo de RM Negativa o no diagnóstica de colesteatoma: no se apreció lesión hiperintensa en RM de difusión por lo que el radiólogo no diagnosticó colesteatoma. Se incluyen también dentro de este apartado las RM dudosas o con baja sospecha de colesteatoma que el radiólogo no interpretó como lesiones hiperintensas claras compatibles con colesteatomas.

Para confirmar o descartar el diagnóstico radiológico de colesteatoma en los grupos anteriores se utilizó la **histología** de la lesión (gold estándar) tras realización de cirugía o biopsia en consulta.

MATERIAL Y MÉTODOS

- a. Histología positiva o diagnóstica de colesteatoma.
- b. Histología negativa o no diagnóstica de colesteatoma.

En base a ambos grupos se estudiaron las sensibilidades, especificidades y valores predictivos de la RM con esta técnica.

- Sensibilidad: proporción de pacientes con colesteatoma que son diagnosticados correctamente con la RM
- Especificidad: proporción de pacientes sin colesteatoma que son diagnosticados correctamente con la RM
- Valor predictivo positivo: proporción de diagnósticos positivos que realmente lo son, es decir, probabilidad de dar un diagnóstico positivo y estar en lo cierto.
- Valor predictivo negativo: proporción de diagnósticos negativos que realmente lo son, es decir, probabilidad de dar un diagnóstico negativo y estar en lo cierto.

La capacidad diagnóstica de la RM se estudió en:

- a. Total de casos operados
- b. Total de casos operados dividiendo los casos en años
 1. Grupo 2009
 2. Grupo 2010
 3. Grupo 2011
- c. Total de casos operados diferenciando entre grupo de primer diagnóstico de colesteatoma y grupo de recidiva/recurrencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Grupo de primer diagnóstico: RM realizadas a pacientes con sospecha clínica de colesteatoma.
2. Grupo recidiva/recurrencia: RM realizadas a pacientes previamente diagnosticados de colesteatoma y en los que se sospecha una recidiva o recurrencia del mismo.

5.2. Asociación entre variables

Se estudió la asociación de la distribución de frecuencias entre el resultado de la RM y las variables: clínica, exploración otoscópica, alteraciones audiométricas, valor obtenido en la TC y resultado de la histología.

Para facilitar el estudio de algunas variables con respecto a la forma en que fueron recogidos los datos, se decidió dividirlos en grupos:

- Variable datos clínicos
 - a. Clínica sugestiva de colesteatoma: se los incluyen los síntomas otorrea, hipoacusia subjetiva, acufenos, vértigo o inestabilidad.
 - b. Clínica asintomática
- Variable datos de exploración otoscópica.
 - a. Otoscopia patológica: incluye perforación timpánica, retracción atical, otorrea, escamas epidérmicas, mucosa polipoidea y costra atical.
 - b. Otoscopia con oído inactivo

5.3. Estudio de seguimiento con RM

Anteriormente, los protocolos habituales recomendaban la realización de un segundo tiempo quirúrgico, también llamado second-look (38, 83-85). Se realizaba al año de la primera cirugía e iba encaminado a rescatar los colesteatomas recurrentes o

MATERIAL Y MÉTODOS

recidivantes, ya que la TC no es capaz de valorar si realmente existe o no una recidiva de la patología. Se midió el resultado del **seguimiento** en pacientes con realización de RM periódicas. Para ello se seleccionaron pacientes en seguimiento con más de una RM.

Estos pacientes fueron divididos en 2 grupos según presentaran la primera RM negativa o la primera RM positiva, con el objeto de valorar durante el seguimiento con RM si se produce o no la positivización de las RM, y en cuánto tiempo.

5.4. Estudio de costes socioeconómicos

Se estudió en pacientes previamente intervenidos de colesteatoma y con la primera RM negativa en nuestro estudio, el **impacto socioeconómico** que resulta de la disminución del número de cirugías de revisión con el uso habitual de la RM con protocolo de difusión.

Se compararon 2 valores económicos:

a. El gasto que supone las RM realizadas en cada paciente con cirugía previa de colesteatoma añadiendo el gasto de la cirugía en los pacientes que finalmente precisaron cirugía de revisión.

b. El gasto estimado por número de cirugías de revisión de ese mismo grupo de pacientes a los que se les habría tenido que realizar la cirugía de revisión si no se hubiera estudiado su caso con la RM con técnica de difusión.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos fueron llevados a cabo con el programa estadístico R versión 3.0.1 para Windows.

En primer lugar se realizó una descripción de las principales variables del estudio, estratificando por los distintos grupos de interés. Las variables cualitativas fueron descritas mediante su distribución de frecuencias. En el caso de las variables cuantitativas con distribución simétrica se calcularon la media y la desviación estándar (DS), mientras que para las variables con distribución asimétrica se calcularon la mediana y los cuartiles inferior y superior.

Además de la descripción se evaluó la asociación entre algunas de las variables cualitativas, y para ello se obtuvieron las tablas de contingencia y se aplicaron las pruebas de Chi-cuadrado o de Fisher. Para las variables clínica, otoscopia y alteraciones audiométricas se ha aplicado la prueba de Chi-cuadrado, mientras que para las variables valor de TC y valor de la histología se ha aplicado la prueba de Fisher debido a que el número de pacientes en algunas de las celdas era menor de 5. Para todas las asociaciones se tomó un nivel de significación de $p < 0,05$.

Se procedió a evaluar la capacidad diagnóstica de la RM para el colesteatoma, calculando los índices de S y E, así como los VPP y VPN. Esta evaluación de la capacidad diagnóstica se llevó a cabo para el total de la muestra y estratificando por los distintos grupos de interés.

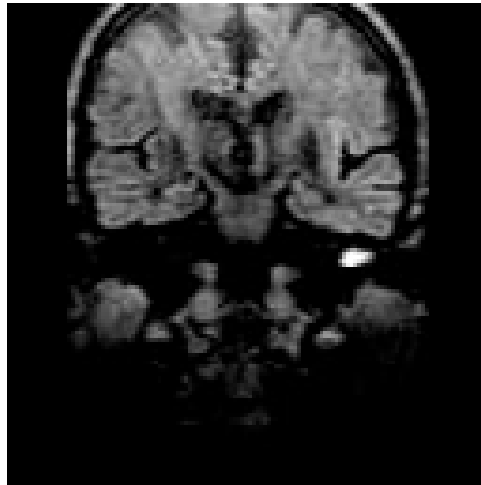
Se calcularon los intervalos de confianza para los índices de S y E, así como para los VPP y VPN. Dado que en el cálculo de la mayoría de índices el denominador era inferior a 30 no se utilizó la aproximación a la distribución normal y se obtuvieron los intervalos de confianza exactos basados en la distribución normal. Así mismo se

MATERIAL Y MÉTODOS

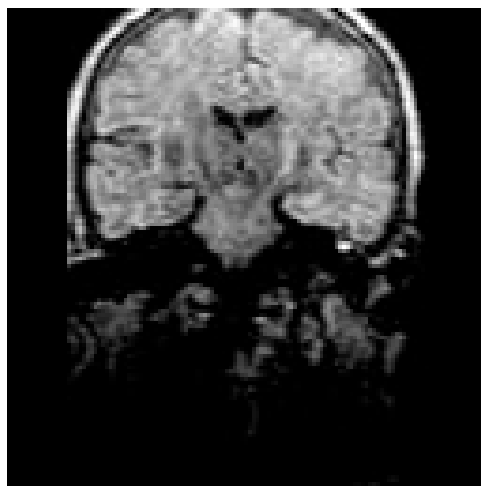
compararon los distintos índices según el año y el grupo de primer diagnóstico y recidiva/recurrencia. Para estas comparaciones se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Por último se procedió a estudiar el tiempo transcurrido hasta la positivización de la RM en aquellos pacientes con una primera RM negativa. Para este análisis se optó por utilizar la metodología de Kaplan-Meier. De esta forma se estimó una curva de supervivencia que mostraba la ocurrencia en el tiempo del evento de interés, que en este caso es la positivización de la RM.

7. EJEMPLOS DE IMÁGENES DE RM



Ejemplo 1: Paciente de 74 años con sospecha clínica de colesteatoma (hipoacusia izquierda e infecciones de repetición). RM de difusión con lesión hiperintensa izquierda compatible con colesteatoma izquierdo. Tras la cirugía se confirma el colesteatoma. VERDADERO POSITIVO.



Ejemplo 2: Paciente de 64 años intervenido en 2 ocasiones previamente por colesteatoma en oído izquierdo. RM de difusión con foco hiperintenso de 14 mm en peñasco izquierdo compatible con recidiva de colesteatoma. Tras la cirugía se confirma la recidiva de colesteatoma con la histología. VERDADERO POSITIVO.

MATERIAL Y MÉTODOS

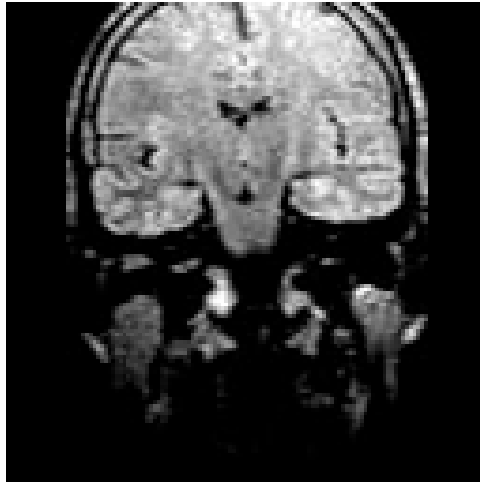
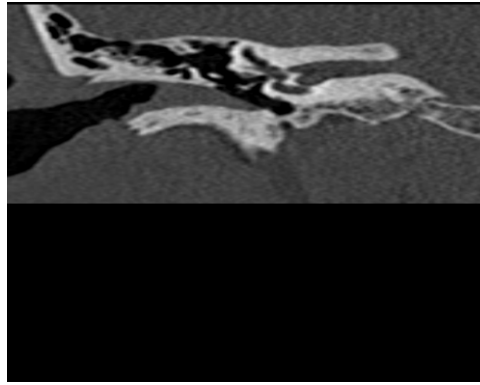


Ejemplo 3: Paciente de 37 años con antecedentes de infecciones de repetición e hipoacusia en ambos oídos desde la infancia. RM de difusión sin lesiones hiperintensas. Tras mastoidectomía izquierda se confirma otitis media crónica no colesteatomatosa. VERDADERO NEGATIVO.



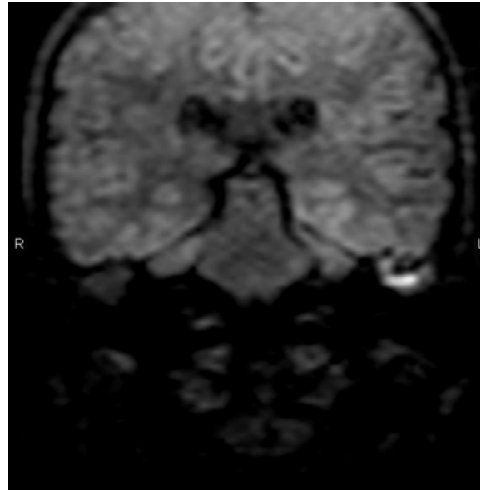
Ejemplo 4: Paciente de 37 años con hipoacusia bilateral y otorreas de repetición bilaterales. RM de difusión sin lesiones compatibles de colesteatoma. Se realiza mastoidectomía derecha apreciando otitis media crónica sin lesiones colesteatomatosas. VERDADERO NEGATIVO.

MATERIAL Y MÉTODOS



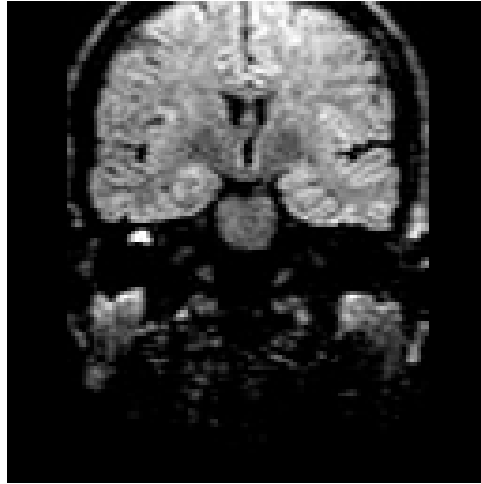
Ejemplo 5: Paciente de 56 años con hipoacusia derecha con otorrea purulenta derecha e inflamación local en la otoscopia. La TC muestra ocupación de CAE derecho por material de partes blandas. La RM de difusión presenta una lesión hiperintensa derecha que muestra restricción de la difusión sugestiva de colesteatoma. La histología obtenida tras la cirugía es diagnóstica de carcinoma epidermoide. FALSO POSITIVO.

MATERIAL Y MÉTODOS



Ejemplo 6: Paciente de 11 años intervenido de mastoidectomía cerrada en OD y abierta en OI por colesteatoma congénito bilateral. En el seguimiento presenta TC con ocupación de partes blandas en OI. La RM de difusión muestra hallazgos compatibles con recidiva colesteatoma en OI y cambios inflamatorios en OD. Tras la realización de mastoidectomía en OI se confirma la presencia de colesteatoma. VERDADERO POSITIVO.

MATERIAL Y MÉTODOS

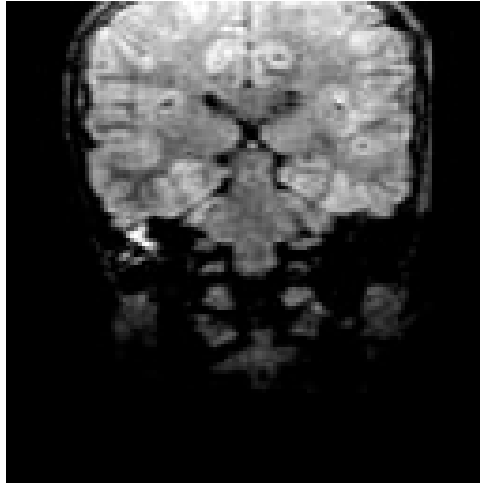


Ejemplo 7: Paciente de 46 años que consulta por hipoacusia y otorrea en OD. Se realiza RM de difusión en la que se aprecia lesión hiperintensa derecha de 17 mm de eje mayor sugestiva de colesteatoma. Tras la realización de mastoidectomía abierta derecha se confirma la presencia de colesteatoma. VERDADERO POSITIVO.

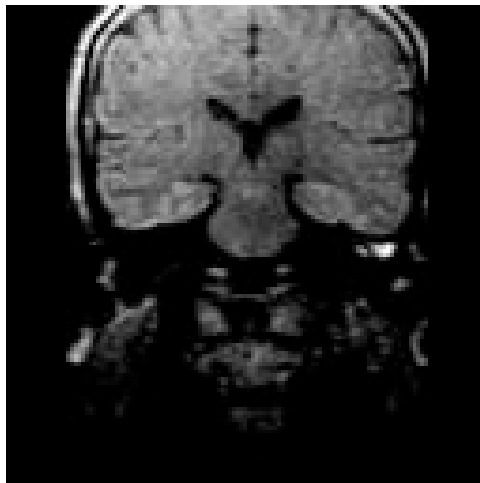


Ejemplo 8: Paciente de 42 años intervenido en 2008 por colesteatoma izquierdo que persiste con otorreas de repetición. Se realiza RM de difusión con foco hiperintenso sugestivo de colesteatoma en superior al CAE izquierdo. Se realiza mastoidectomía izquierda abierta apreciando colesteatoma en cortical mastoidea confirmado histológicamente. VERDADERO POSITIVO.

MATERIAL Y MÉTODOS



Ejemplo 9: Paciente de 12 años con otorrea derecha. Se realiza RM de difusión apreciando área hiperintensa en difusión con eje mayor de 10 mm sugestiva de colesteatoma. Se realiza mastoidectomía cerrada izquierda con confirmación histológica de colesteatoma. VERDADERO POSITIVO.



Ejemplo 10: Paciente de 43 años con antecedente de cirugía por colesteatoma izquierdo en seguimiento. Se realiza RM de difusión apreciando recidiva de colesteatoma en oído medio izquierdo, con foco de hiperseñal de 9 mm. Acude a consulta donde se realiza limpieza de acúmulo de cerumen en región superior de cavidad. FALSO POSITIVO.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

En primer lugar detallamos las principales características de la muestra estudiada. En el estudio se realizaron un total de 275 RM que corresponden a 168 pacientes. Esto se debe a que existen pacientes con varias RM realizadas, por lo que para facilitar su estudio, se decidió tomar cada RM como un caso único, pudiendo presentar varios casos un mismo paciente.

Los 275 casos incluidos presentaron una media de edad de 52,98 años, mediana de 55 años, desviación estándar (DS) de 19,33 años, con percentil 25 (P25) de 39 años y percentil 75 (P75) de 67,50 años.

En 127 casos (43,6%) la RM se realizó para estudio del oído derecho, en 120 casos (46,2%) para estudio del oído izquierdo y en 28 casos (10,2%) para el estudio de ambos oídos.

De las 275 RM realizadas en el estudio, se estudió la intención con la cual se realizó la RM. En 140 casos (50,9%) las RM fueron solicitadas para diagnóstico primario de colesteatoma, de los cuales 116 casos (42,2%) fueron realizados en pacientes para diagnóstico primario con oídos sin cirugía otológica previa y 24 casos (8,7%) en pacientes con cirugías otológicas funcionales previas (descartando en todos los casos cirugías para colesteatoma). En 135 casos (49,1%) las RM fueron solicitadas para diagnóstico de recurrencia o recidiva del colesteatoma.

Se estudiaron los hallazgos clínicos, la exploración otoscópica y las alteraciones audiométricas:

- Los síntomas clínicos incluyeron acúfenos, hipoacusia subjetiva (no la objetivada en la audiometría), vértigo y otorrea, hallando que 164 casos

RESULTADOS

(59,6%) presentaron alguno de estos síntomas. Se presentaron asintomáticos 111 casos (40,4%).

- La otoscopia presentó un oído inactivo en 126 casos (45,8%). En el resto, 149 casos (54,2%), se visualizaron alteraciones entre las que incluimos perforación timpánica, retracción atical, otorrea, escamas epidérmicas, mucosa polipoidea o costra atical.
- En 140 casos (50,9%) no se halló alteración en la audiometría, 129 casos (46,9%) presentaron alguna alteración audiométrica y en 6 casos (2,2%) no se realizó audiometría.

Todas las RM fueron realizadas con el protocolo de adquisición habitual. El total de casos fue estudiado según el resultado de la RM. En 131 RM (47,6%) se obtuvo un resultado interpretado como negativo, en 37 RM (13,5%) se interpretó el resultado como dudoso debido a artefactos de movimiento, en 11 RM (4%) se interpretó como baja sospecha diagnóstica de colesteatoma y en 96 RM (34,9%) se interpretó como alta sospecha radiológica de colesteatoma (diagnóstico claro compatible con colesteatoma).

En el total de las 275 RM se estudiaron los tiempos, en meses, transcurridos entre la realización de RM consecutivas (se incluyó como valor 0 meses en pacientes sin RM previas) con una media de 4,98 meses, mediana de 0 meses, DS 7,69 meses, P25 0 meses y P75 9 meses.

Se incluye en el estudio una variable que resumió el juicio global final sobre la utilidad o no de la RM, realizada de forma subjetiva por el investigador principal, teniendo en cuenta el motivo por el que se solicita la RM, si cumple expectativas, si el resultado es concordante con lo pensado, si es ambiguo y si justifica una nueva RM. Se obtuvo que la RM fue útil en 271 casos (98,5%) del conjunto de los 275 casos

RESULTADOS

estudiados y no lo fue en 4 casos (1,5%). No se consideró útil en estos 4 casos por realizarse la RM en los siguientes 3-4 meses de haberse realizado una RM previa, lo que supone muy corto periodo de tiempo entre ambas RM.

Se realizaron 140 TC asociados a la RM en el grupo de pacientes estudiados, es decir el 50,9%. En 7 casos (5%) la TC no presentó sospecha de colesteatoma, en 44 casos (31,43%) baja sospecha de colesteatoma en oído sin cirugía previa de colesteatoma, en 28 casos (20%) baja sospecha de colesteatoma en oído con cirugía previa de colesteatoma, en 49 casos (35%) la TC presentó alta sospecha de colesteatoma en oído sin cirugía previa de colesteatoma y en 12 casos (8,57%) alta sospecha de colesteatoma en oído con cirugía previa de colesteatoma.

2. DESCRIPCIÓN DE CASOS OPERADOS.

Se incluyeron en este apartado todos aquellos casos intervenidos quirúrgicamente a partir de la RM del total de los 275 casos estudiados. Este grupo de casos operados consta de 83 casos (30,18%) que corresponden a 76 pacientes. De los pacientes operados recidivaron 5 pacientes, lo que supone una tasa de recidivas del 6,57% (la recidiva colesteatomatosa también fue intervenida y confirmada histológicamente).

Durante la cirugía algunas técnicas o materiales empleados pueden alterar el resultado de las RM de seguimiento, entre las que destacamos prótesis metálicas y PoliBone® (material compuesto en un 60% de Hidroxiapatita (HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)) y en un 40% de Fosfato Tricálcico (TCP $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)). La variable que estudió la colocación de estos materiales intraoperatoriamente fue recogida en los 83 casos operados, encontrando que en 64 casos no se utilizó ningún material o técnica que pudiera alterar resultados de RM de seguimiento (77,1%), en

RESULTADOS

18 de ellos se colocó prótesis metálica (21,7%) y en 1 caso se colocó PoliBone® (1,2%).

En la variable que estudió la confirmación visual intraoperatoria de la existencia de colesteatoma por el cirujano se incluyeron 83 casos resultando que en 55 de los casos (66,27%) el cirujano apreció el colesteatoma intraoperatoriamente y no se visualizó intraoperatoriamente en 28 casos (33,73%).

No todos los casos operados presentaron muestra histológica durante la cirugía, sólo 75 casos (90,36%) fueron confirmados histológicamente, siendo 20 casos negativos para colesteatoma (26,67%) y en 55 casos se confirmó colesteatoma histológicamente (73,33%). Los años en que fueron realizadas estas RM se repartieron en 32 RM (42,67%) en 2009, 33 RM (44%) en 2010 y 10 RM (13,33%) en 2011. Consideramos que dentro de los casos operados en nuestro estudio y confirmados histológicamente se debía investigar la intención con la cual se realizó la RM y por ello 48 casos (64%) forman el grupo de primer diagnóstico y 27 casos (36%) forman el grupo de recurrencia/recidiva.

3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RM PARA COLESTEATOMA.

3.1. Capacidad diagnóstica de la RM para colesteatoma en casos operados.

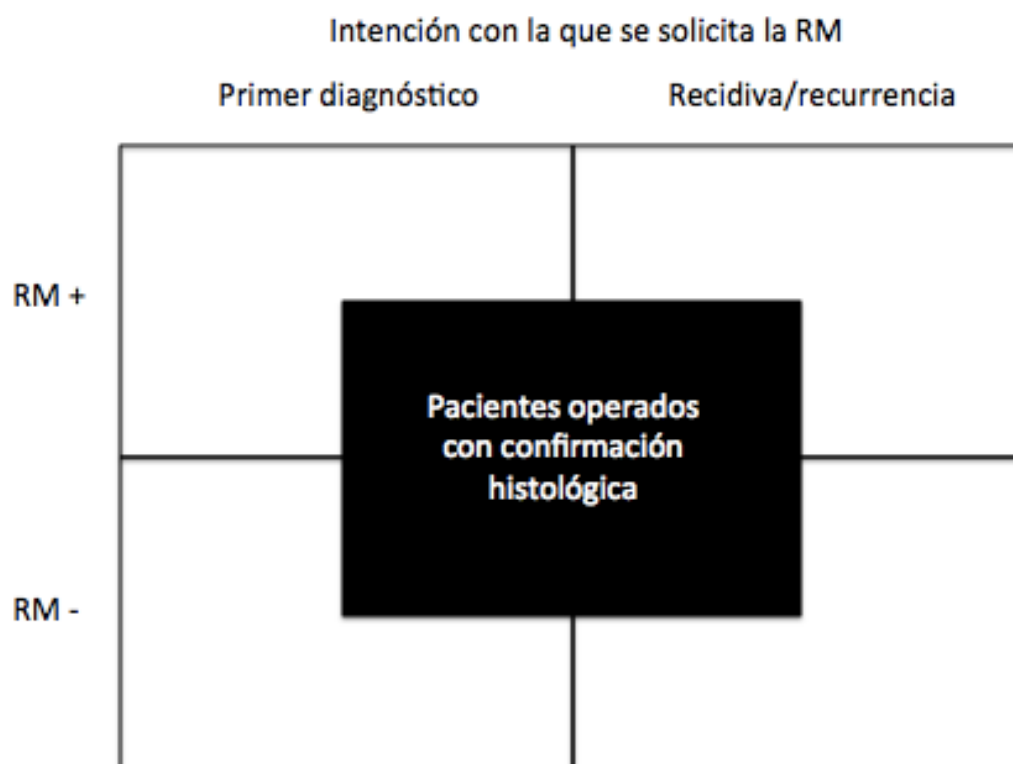
De los 83 casos operados, 15 casos (18,1%) obtuvieron un resultado interpretado como negativo por la RM, en 3 casos (3,6%) se interpretó el resultado como dudoso, en 1 caso (1,2%) se interpretó baja sospecha diagnóstica de colesteatoma y en 64 casos (77,1%) se interpretó alta sospecha radiológica de colesteatoma (diagnóstico claro compatible con colesteatoma).

Se reagruparon estos casos incluyendo como grupo denominado **resultado negativo de RM** a las RM con resultado negativo, dudoso y con baja sospecha diagnóstica de colesteatoma. Este nuevo grupo se compone de 19 casos (22,9%). Sólo los casos con alta sospecha diagnóstica de colesteatoma fueron considerados **resultados positivos de RM**, obteniéndose un total de 64 casos (77,1%).

Por otro lado se estudiaron los **resultados histológicos** postquirúrgicos de los 83 pacientes operados, con resultado de histología negativa para colesteatoma en 20 casos (24,1%), resultado histológico que confirma existencia de colesteatoma en 55 casos (66,3%), y 8 casos fueron excluidos por falta de pieza histológica (9,6%).

RESULTADOS

Figura 1. Esquema de casos incluidos en el estudio de capacidad diagnóstica



RESULTADOS

Cruzamos los dos resultados sin tener en cuenta los valores desconocidos para la histología en la siguiente tabla:

Resultado RM			
Histología	Negativo	Positivo	Total

Negativo	11	9	20
Positivo	3	52	55
Total	14	61	75

A partir de esta tabla se calcularon los índices de S y E, así como los VPP y VPN.

- S: proporción de pacientes con colesteatoma que son diagnosticados correctamente con la RM
- E: proporción de pacientes sin colesteatoma que son diagnosticados correctamente con la RM
- VPP: proporción de diagnósticos positivos que realmente lo son, es decir, probabilidad de dar un diagnóstico positivo y estar en lo cierto.
- VPN: proporción de diagnósticos negativos que realmente lo son, es decir, probabilidad de dar un diagnóstico negativo y estar en lo cierto.

RESULTADOS

Por tanto a partir de la tabla se hallaron los siguientes valores:

- Según la histología hay 55 pacientes con colesteatoma, de los cuales 52 son diagnosticados como positivos. Por lo tanto la S es $52/55 = 0,945$.
- Según la histología hay 20 pacientes sin colesteatoma, de los cuales 11 son diagnosticados como negativos. Por lo tanto la E es $11/20 = 0,55$.
- Según la RM hay 61 pacientes positivos, de los cuales 52 son realmente positivos. El VPP es $52/61 = 0,852$.
- Según la RM hay 14 pacientes negativos, de los cuales 11 son realmente negativos. El VPN es $11/14 = 0,786$.
- Se hallaron 3 falsos negativos y 9 falsos positivos en el estudio.

Se calculan los intervalos de confianza al 95% para los índices de S, e, VPP y VPN. Dado que en el cálculo de la mayoría de índices el denominador era inferior a 30 no se utilizó la aproximación a la distribución normal y se obtuvieron los intervalos de confianza exactos basados en la distribución normal. Encontramos que la S es de 0,945 con intervalo de confianza (0,849-0,989), E de 0,550 (0,315-0,769), VPP 0,852 (0,738-0,930) y valor VPN de 0,786 (0,492-0,953).

RESULTADOS

3.2. Capacidad diagnóstica de la RM para colesteatoma por años

Uno de los factores a tener en cuenta para valorar la capacidad diagnóstica de la RM está en relación con la interpretación que realiza el radiólogo de la lesión hiperintensa compatible con colesteatoma que aparece en la imagen en difusión. Esto hace pensar que según el radiólogo obtenga mayor experiencia interpretando la RM y conforme el radiólogo vaya mejorando la curva de aprendizaje, la capacidad diagnóstica de la RM aumentará. Por ello se decidió en nuestro estudio valorar la capacidad diagnóstica de la RM por años desde el 2009 al 2011. El problema de desagregar el estudio por años es que los índices de S y E, así como los valores predictivos se calculan en base a muy pocos pacientes, sobre todo en el año 2011.

Si analizamos nuestra capacidad diagnóstica con la RM en 2009 con 32 casos encontramos una S del 96,2% con intervalo de confianza (0,804-0,999), E de 50% (0,118-0,882), VPP de 89,3% (0,718-0,977) y VPN de 75% (0,194-0,994). En 2010, con 33 casos encontramos una S del 90,5% (0,696-0,988), E de 50% (0,211-0,789), VPP de 76% (0,549-0,906) y VPN de 75% (0,349-0,968). En 2011, con 10 casos encontramos una S del 100% (0,630-1), E de 100% (0,155-1), VPP de 100% (0,630-1) y VPN de 100% (0,155-1).

RESULTADOS

A continuación se muestran los valores de cada año:

3.2.a. Año 2009

Resultado RM			
Histología	Negativo	Positivo	Total
<hr/>			
Negativo	3	3	6
Positivo	1	25	26
Total	4	28	32

- Sensibilidad: $25/26 = \mathbf{0,962}$
- Especificidad: $3/6 = \mathbf{0,5}$
- Valor predictivo positivo: $25/28 = \mathbf{0,893}$
- Valor predictivo negativo: $3/4 = \mathbf{0,75}$
- Intervalos de confianza

$$S = 0,962 (0,804-0,999)$$

$$E = 0,500 (0,118-0,882)$$

$$VPP = 0,893 (0,718-0,977)$$

$$VPN = 0,750 (0,194-0,994)$$

RESULTADOS

3.2.b. Año 2010

Resultado RM			
Histología	Negativo	Positivo	Total
<hr/>			
Negativo	6	6	12
Positivo	2	19	21
Total	8	25	33

- Sensibilidad: $19/21 = \mathbf{0,905}$
- Especificidad: $6/12 = \mathbf{0,5}$
- Valor predictivo positivo: $19/25 = \mathbf{0,76}$
- Valor predictivo negativo: $6/8 = \mathbf{0,75}$
- Intervalos de confianza

$$S = 0,905 (0,696-0,988)$$

$$E = 0,500 (0,211-0,789)$$

$$VPP = 0,760 (0,549-0,906)$$

$$VPN = 0,750 (0,349-0,968)$$

RESULTADOS

3.2.c. Año 2011

Resultados RM			
Histología	Negativo	Positivo	Total
Negativo	2	0	2
Positivo	0	8	8
Total	2	8	10

- Sensibilidad: $8/8 = 1$
- Especificidad: $2/2 = 1$
- Valor predictivo positivo: $8/8 = 1$
- Valor predictivo negativo: $2/2 = 1$
- Intervalos de confianza

$$S = 1 (0,630-1)$$

$$E = 1 (0,155-1)$$

$$VPP = 1 (0,630-1)$$

$$VPN = 1 (0,155-1)$$

RESULTADOS

La S varía de 96,2% en 2009 hasta 100% en el 2011. Al igual que la E que cambia desde el 50% obtenido en 2009 hasta el 100% que alcanzamos en 2011. Lo mismo sucede en el VPP y en el VPN, que van variando conforme avanzan los años. Podríamos interpretar este dato como una mejora de los parámetros debido a la mayor experiencia que alcanza el radiólogo y a la mejora en su curva de aprendizaje. Para ello necesitamos saber si los grupos son comparables y resultan estadísticamente significativos en esa comparación, por lo que se realiza una comparativa de los índices de S, E, VPP y VPN por años utilizando la prueba exacta de Fisher. Encontramos que la comparativa entre grupos no es estadísticamente significativa. Por lo tanto, no podemos decir que la capacidad diagnóstica sea mayor en 2011 que en el resto de años.

RESULTADOS

A continuación se muestra una tabla con las comparaciones entre años.

Índice	Comparación	p

S	2009 vs 2010	0,5791
	2009 vs 2011	1,0000
	2010 vs 2011	1,0000

E	2009 vs 2010	1,0000
	2009 vs 2011	0,4643
	2010 vs 2011	0,4725

VPP	2009 vs 2010	0,2785
	2009 vs 2011	1,0000
	2010 vs 2011	0,2964

VPN	2009 vs 2010	1,0000
	2009 vs 2011	1,0000
	2010 vs 2011	1,0000

RESULTADOS

3.3. Capacidad diagnóstica de la RM para colesteatoma según primer diagnóstico de colesteatoma o recidiva

La RM de difusión se puede utilizar tanto en el diagnóstico primario del colesteatoma como en casos intervenidos previamente de colesteatoma con sospecha de recidiva o recurrencia. Decidimos entonces dividir nuestra muestra de casos operados y confirmados histológicamente en 2 grupos, uno en el que se usó la RM para el diagnóstico primario y el otro para diagnóstico de recidiva o recurrencia. Estudiamos la capacidad diagnóstica por separado en ambos grupos.

En el grupo de pacientes con primer diagnóstico de colesteatoma incluimos 48 casos con S del 91,2% con intervalo de confianza (0,763-0,981), E de 50% (0,230-0,770), VPP de 81,6% (0,657-0,923) y VPN de 70% (0,348-0,933). En el grupo de pacientes con sospecha de recurrencia o recidiva de colesteatoma incluimos 27 casos con S del 100% con intervalo de confianza (0,832-1), E de 66,7% (0,223-0,957), VPP de 90,9% (0,708-0,989) y VPN de 100% (0,398-1).

RESULTADOS

A continuación se muestran los valores del grupo primer diagnóstico y del grupo recurrencia/recidiva en tablas:

3.3.a. Pacientes con primer diagnóstico de colesteatoma

Resultado RM			
Histología	Negativo	Positivo	Total
Negativo	7	7	14
Positivo	3	31	34
Total	10	38	48

- Sensibilidad: $31/34 = \mathbf{0,912}$
- Especificidad: $7/14 = \mathbf{0,5}$
- Valor predictivo positivo: $31/38 = \mathbf{0,816}$
- Valor predictivo negativo: $7/10 = \mathbf{0,7}$
- Intervalos de confianza

$$S = 0,912 (0,763-0,981)$$

$$E = 0,500 (0,230-0,770)$$

$$VPP = 0,816 (0,657-0,923)$$

$$VPN = 0,700 (0,348-0,933)$$

RESULTADOS

3.3.b. Pacientes con recidiva/recurrencia de colesteatoma

Resultado RM			
Histología	Negativo	Positivo	Total
<hr/>			
Negativo	4	2	6
Positivo	0	21	21
Total	4	23	27

- Sensibilidad: $21/21 = 1$
- Especificidad: $4/6 = 0,667$
- Valor predictivo positivo: $21/23 = 0,913$
- Valor predictivo negativo: $4/4 = 1$
- Intervalos de confianza

$$S = 1 (0,832-1)$$

$$E = 0,667 (0,223-0,957)$$

$$VPP = 0,913 (0,720-0,989)$$

$$VPN = 1 (0,398-1)$$

RESULTADOS

Los resultados numéricos obtenidos nos indican que la capacidad diagnóstica de la RM varía en el grupo de recurrencia o recidiva con respecto al grupo de primer diagnóstico. Tanto la S como el VPN alcanzan un valor del 100% en el grupo de recidiva/recurrencia, en comparación con una S de 0,912 y VPN de 0,7 en el grupo de primer diagnóstico. Para comparar ambos grupos de forma fiable se realiza una comparativa de los índices de S, E, VPP y VPN con la prueba exacta de Fisher.

Se muestran los datos comparativos entre grupo primer diagnóstico y grupo recidiva/recurrencia en la siguiente tabla.

Índice	p

S	0,2872
E	0,6424
VPP	0,4618
VPN	0,5055

Encontramos que la comparativa entre ambos grupos no es estadísticamente significativa, por tanto, no podemos decir que la capacidad diagnóstica sea mayor en un grupo sobre otro.

4. ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES Y RESULTADO DE LA RM.

El diagnóstico del colesteatoma es fundamentalmente clínico, por lo que la sintomatología, la exploración en consulta y las pruebas complementarias juegan un papel básico. Por ello evaluamos la asociación entre el resultado de la RM con la clínica, la otoscopia, las alteraciones audiométricas, el valor de la TC y el valor de la histología.

Para realizar la asociación entre el resultado de la RM y las variables descritas anteriormente, cruzamos el resultado de la RM con cada una de estas variables y a la tabla que obtenemos como resultado le aplicamos la prueba de asociación de Chi-cuadrado o de Fisher. Con esta prueba estamos contrastando si la variable presenta la misma distribución de frecuencias independientemente del resultado de la RM o por el contrario la distribución de la variable es distinta según el resultado de la RM. Para las variables otoscopia y alteraciones audiométricas se ha aplicado la prueba de Chi-cuadrado, para las demás variables se ha aplicado la prueba de Fisher debido a que el número de casos en algunas celdas de la tabla era menor de 5.

Encontramos que el **resultado de la RM** puede ser negativo, dudoso, baja sospecha de colesteatoma o alta sospecha de colesteatoma:

- En base a esto realizamos la asociación de la distribución de frecuencias con la **clínica** que dividimos en sugestiva de colesteatoma o asintomática. Encontramos 78 casos con RM negativa y clínica sugestiva (59,5%), 17 casos con RM dudosa y clínica sugestiva (45,9%), 5 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y clínica

RESULTADOS

sugestiva (45,5%) y 64 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y clínica sugestiva (66,7%). En 53 casos con RM negativa y clínica asintomática (40,5%), 20 casos con RM dudosa y clínica asintomática (54,1%), 6 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y clínica asintomática (54,5%) y 32 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y clínica asintomática (33,3%). Hallándose un valor de $p=0,1186$, estadísticamente no significativo en la asociación entre ambas variables.

- La variable **otoscopia** se dividió en otoscopia patológica u otoscopia con oído inactivo. Se hallaron 55 casos con RM negativa y otoscopia patológica (42%), 21 casos con RM dudosa y otoscopia patológica (56,8%), 6 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y otoscopia patológica (54,5%) y 67 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y otoscopia patológica (69,8%). En 76 casos se halló RM negativa y otoscopia con oído inactivo (58%), 16 casos con RM dudosa y otoscopia con oído inactivo (43,2%), 5 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y otoscopia con oído inactivo (45,5%) y 29 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y otoscopia con oído inactivo (30,2%). Hallándose un valor de $p=0,0006$, estadísticamente significativo en la asociación entre ambas variables.

- La variable **alteraciones audiométricas** se dividió en existencia o no de alteraciones audiométricas. 79 casos presentaron RM negativa y ninguna alteración audiométrica (61,2%), 19 casos con RM dudosa y sin alteraciones audiométricas (51,4%), 6 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y sin alteraciones audiométricas (54,5%) y 36 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y sin alteraciones audiométricas (39,1%). En 50 casos se halló RM negativa y alteraciones audiométricas (38,8%), 18 casos con RM dudosa y alteraciones audiométricas

RESULTADOS

(48,6%), 5 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y alteraciones audiométricas (45,5%) y 56 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y alteraciones audiométricas (60,9%). Hallándose un valor de $p= 0,0144$, estadísticamente significativo en la asociación entre ambas variables.

- La variable **resultado o valor de TC** se dividió en no sospecha de colesteatoma, baja sospecha en oído sin cirugía previa de colesteatoma, baja sospecha en oído con cirugía previa de colesteatoma, alta sospecha en oído sin cirugía previa de colesteatoma y alta sospecha en oído con cirugía previa de colesteatoma.

- 6 casos presentaron RM negativa y sin sospecha de colesteatoma en TC (10,5%), 0 casos con RM dudosa y sin sospecha de colesteatoma en la TC (0%), 1 caso con RM negativa y sin sospecha de colesteatoma en la TC (12,5%) y 0 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y sin sospecha de colesteatoma en la TC (0%).
- En 23 casos se halló RM negativa y baja sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (40,4%), 5 casos con RM dudosa y baja sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (33,3%), 4 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y baja sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (50%) y 12 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y baja sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (20%).
- En 12 casos se presentó RM negativa y baja sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (21,1%), 3 casos con RM dudosa y baja sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (20%), 2 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y baja sospecha en TC en oído

RESULTADOS

con cirugía previa de colesteatoma (25%) y 11 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y baja sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (18,3%).

- 14 casos presentaron RM negativa y alta sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (24,6%), 6 casos con RM dudosa y alta sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (40%), 1 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y alta sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (12,5%) y 28 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y alta sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (46,7%).
- En 2 casos con RM negativa y alta sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (3,5%), 1 casos con RM dudosa y alta sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (6,7%), 0 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y alta sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (0%) y 9 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y alta sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (15%).

Hallándose un valor de $p= 0,0101$, estadísticamente significativo en la asociación entre las variables resultado de RM y valor de TC.

- La variable resultado de la **histología** se dividió en presencia o no de colesteatoma en la muestra de anatomía patología tras la cirugía. 9 casos presentaron RM negativa sin presencia de colesteatoma en la histología (90%), 2 casos con RM dudosa y sin presencia de colesteatoma en la histología (66,7%), 0 casos con RM con baja sospecha de colesteatoma y sin presencia de colesteatoma en la histología (0%) y

RESULTADOS

9 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y sin presencia de colesteatoma en la histología (14,8%). En 1 caso se presentó RM negativa con presencia de colesteatoma en la histología (10%), 1 caso con RM dudosa y con presencia de colesteatoma en la histología (33,3%), 1 caso con RM con baja sospecha de colesteatoma y con presencia de colesteatoma en la histología (100%) y 52 casos con RM con alta sospecha de colesteatoma y con presencia de colesteatoma en la histología (85,2%). Hallándose un valor de $p < 0,0001$, estadísticamente significativo en la asociación entre ambas variables.

A continuación se muestran los resultados descritos en una tabla IV, que muestra la distribución de cada una de las variables según el resultado de la RM (Negativo, dudoso, baja sospecha o alta sospecha). La última columna muestra el valor p correspondiente a la prueba de asociación.

RESULTADOS

Tabla IV: Distribución porcentual de variables (porcentaje por columnas)

	Negativo		Dudoso		Baja		Alta		
	-----		-----		-----		-----		
Variable	N	%	N	%	N	%	N	%	Valor p

CLÍNICA									
Sugestiva	78	59.5	17	45.9	5	45.5	64	66.7	
Asintomática	53	40.5	20	54.1	6	54.5	32	33.3	0.1186

OTOSCOPIA									
Patológica	55	42.0	21	56.8	6	54.5	67	69.8	
Oído inactivo	76	58.0	16	43.2	5	45.5	29	30.2	0.0006

AUDIOMETRÍA									
No alt.	79	61.2	19	51.4	6	54.5	36	39.1	
Si alt.	50	38.8	18	48.6	5	45.5	56	60.9	0.0144

TC									
No sospecha	6	10.5	0	0.0	1	12.5	0	0.0	
Baja sin CIR.	23	40.4	5	33.3	4	50.0	12	20.0	
Baja con CIR.	12	21.1	3	20.0	2	25.0	11	18.3	
Alta sin CIR.	14	24.6	6	40.0	1	12.5	28	46.7	
Alta con CIR.	2	3.5	1	6.7	0	0.0	9	15.0	0.0101

HISTOLOGÍA									
No coles	9	90.0	2	66.7	0	0.0	9	14.8	
Si coles	1	10.0	1	33.3	1	100.0	52	85.2	0.0000

En la tabla VI se han obtenido los porcentajes por columna, esto quiere decir que dentro de cada resultado de la RM tenemos la distribución porcentual de la variable. Pero esto también se puede obtener al contrario, es decir, dentro de cada categoría de la variable la distribución porcentual del resultado de la RM (porcentajes

RESULTADOS

por filas). Esto es lo que se muestra en la siguiente tabla. Tanto las frecuencias absolutas como los valores de p obtenidos son exactamente iguales.

Tabla V: Distribución porcentual de variables (porcentaje por filas)

	Negativo		Dudoso		Baja		Alta		
	-----		-----		-----		-----		
Variable	N	%	N	%	N	%	N	%	Valor p

CLÍNICA									
Sugestiva	78	47,6	17	10,4	5	3,0	64	39,0	0.1186
Asintomática	53	47,7	20	18,0	6	5,4	32	28,8	

OTOSCOPIA									
Patológica	55	36,9	21	14,1	6	4,0	67	45,0	0.0006
Oído inactivo	76	60,3	16	12,7	5	4,0	29	23,0	

AUDIOMETRÍA									
No alt.	79	56,4	19	13,6	6	4,3	36	25,7	0.0144
Si alt.	50	38,8	18	14,0	5	3,9	56	43,4	

TC									
No sospecha	6	85,7	0	0.0	1	14,3	0	0.0	0.0101
Baja sin CIR.	23	52,3	5	11,4	4	9,1	12	27,3	
Baja con CIR.	12	42,9	3	10,7	2	7,1	11	39,3	
Alta sin CIR.	14	28.6	6	12,2	1	2,0	28	57,1	
Alta con CIR.	2	16,7	1	8,3	0	0,0	9	75,0	

HISTOLOGÍA									
No coles	9	45,0	2	10,0	0	0,0	9	45,0	0.0000
Si coles	1	1,8	1	1,8	1	1,8	52	94,5	

RESULTADOS

Estas mismas asociaciones y para simplificar el estudio se pueden realizar tomando el **resultado de la RM** de forma binaria (negativo/positivo):

- Realizamos la asociación de la distribución de frecuencias con la **clínica** que dividimos en sugestiva de colesteatoma o asintomática. Encontramos 100 casos con RM negativa y clínica sugestiva de colesteatoma (55,9%), y 64 casos con RM positiva y clínica sugestiva (66,7%). En 79 casos se presentó la RM negativa con clínica asintomática (44,1%) y 32 casos con RM positiva y clínica asintomática (33,3%). Hallándose un valor de $p= 0,1071$, estadísticamente no significativo en la asociación entre ambas variables.

- La variable **otoscopia** se dividió en otoscopia patológica y otoscopia con oído inactivo. Se hallaron 82 casos con RM negativa y otoscopia patológica (45,8%) y 67 casos con RM positiva y otoscopia patológica (69,8%). En 97 casos se presentó la RM negativa y otoscopia con oído inactivo (54,2%) y 29 casos con RM positiva y otoscopia con oído inactivo (30,2%). Hallándose un valor de $p= 0,0002$, estadísticamente significativo en la asociación entre ambas variables.

- La variable **alteraciones audiométricas** se dividió en existencia o no de alteraciones audiométricas. Se presentaron 104 casos con RM negativa y sin alteraciones audiométricas (58,8%) y 36 casos con RM positiva y sin alteraciones audiométricas (39,1%). En 73 casos con RM negativa y alteraciones audiométricas (41,2%) y 56 casos con RM positiva y alteraciones audiométricas (60,9%). Hallándose un valor de $p= 0,0034$, estadísticamente significativo en la asociación entre ambas variables.

RESULTADOS

- La variable **resultado o valor de TC** se dividió en no sospecha de colesteatoma, baja sospecha en oído sin cirugía previa de colesteatoma, baja sospecha en oído con cirugía previa de colesteatoma, alta sospecha en oído sin cirugía previa de colesteatoma y alta sospecha en oído con cirugía previa de colesteatoma.

- 7 casos presentaron RM negativa sin sospecha de colesteatoma en TC (8,8%) y 0 casos con RM positiva y sin sospecha de colesteatoma en TC (0%).
- En 32 casos se encontró RM negativa y baja sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (40%) y 12 casos con RM positiva y baja sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (20%).
- En 17 casos se presentó la RM negativa con baja sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (21,1%) y 11 casos con RM positiva y baja sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (18,3%).
- En 21 casos se halló RM negativa y alta sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (26,2%) y 28 casos con RM positiva y alta sospecha en TC en oído sin cirugía previa de colesteatoma (46,7%).
- En 3 casos con RM negativa y alta sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (3,8%) y 9 casos con RM positiva y alta sospecha en TC en oído con cirugía previa de colesteatoma (15%).

Hallándose un valor de $p= 0,0005$, estadísticamente significativo en la asociación entre las variables valor de TC y resultado de la RM.

- La variable resultado de la **histología** se dividió en presencia o no de colesteatoma en la muestra de anatomía patología tras la cirugía. Se presentaron 11 casos con RM negativa sin presencia de colesteatoma en la histología (78,6%) y 9

RESULTADOS

casos con RM positiva y sin presencia de colesteatoma en la histología (14,8%). En 3 casos se halló una RM negativa con presencia de colesteatoma en la histología (21,4%), y 52 casos con RM positiva y con presencia de colesteatoma en la histología (85,2%). Hallándose un valor de $p < 0.0001$, estadísticamente significativo en la asociación entre ambas variables.

Las tablas VI y VII muestran estas asociaciones. En la primera tabla se indican los porcentajes por columnas (distribución porcentual de la variable según el resultado de la RM) y en la segunda los porcentajes por filas (distribución porcentual del resultado de la RM según la categoría de la variable). En la tabla VI tanto las frecuencias absolutas como los valores de p obtenidos son exactamente iguales que en la tabla VII, solo varían los porcentajes.

RESULTADOS

Tabla VI: Distribución porcentual de variables simplificadas (porcentajes por columnas)

	Negativo		Positivo		
	-----		-----		
Variable	N	%	N	%	Valor p

CLÍNICA					
Sugestiva	100	55,9	64	66,7	0,1071
Asintomática	79	44,1	32	33,3	

OTOSCOPIA					
Patológica	82	45,8	67	69,8	0,0002
Oído inactivo	97	54,2	29	30,2	

AUDIOMETRÍA					
No alt.	104	58,8	36	39,1	0,0034
Si alt.	73	41,2	56	60,9	

CTVALOR					
No sospecha	7	8,8	0	0,0	0,0005
Baja sin CIR.	32	40,0	12	20,0	
Baja con CIR.	17	21,2	11	18,3	
Alta sin CIR.	21	26,2	28	46,7	
Alta con CIR.	3	3,8	9	15,0	

HISTOLOGÍA					
No coles	11	78,6	9	14,8	0,0000
Si coles	3	21,4	52	85,2	

RESULTADOS

Tabla VII: Distribución porcentual de variables simplificadas (porcentajes por filas)

	Negativo		Positivo		
	-----		-----		
Variable	N	%	N	%	Valor p

CLÍNICA					
Sugestiva	100	61,0	64	39,0	0,1071
Asintomática	79	71,2	32	28,8	

OTOSCOPIA					
Patológica	82	55,0	67	45,0	0,0002
Oído inactivo	97	77,0	29	23,0	

AUDIOMETRÍA					
No alt.	104	74,3	36	25,7	0,0034
Si alt.	73	56,6	56	43,4	

TC					
No sospecha	7	100,0	0	0,0	0,0005
Baja sin CIR.	32	72,7	12	27,3	
Baja con CIR.	17	60,7	11	39,3	
Alta sin CIR.	21	42,9	28	57,1	
Alta con CIR.	3	25,0	9	75,0	

HISTOLOGÍA					
No coles	11	55,0	9	45,0	0,0000
Si coles	3	5,5	52	94,5	

RESULTADOS

Dado que las variables estudiadas son variables cualitativas, el estudio realizado anteriormente demuestra que existe asociación entre las distribución de frecuencias de todas ellas excluyendo la variable clínica. Decimos que existe asociación entre la distribución de frecuencias de las variables cuando éstas son estadísticamente significativas. Es decir, la exploración otoscópica, la exploración audiométrica, la TC y la histología presentan asociación con el resultado de la RM. Y la única variable independiente a la RM es la clínica.

5. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON RM

Se realizó el estudio de seguimiento en pacientes que presentan RM sucesivas, obteniéndose un total de 74 pacientes que suponen el 44% del total de pacientes. Éstos pacientes se dividieron en 2 grupos según el resultado de la primera RM realizada (negativa o positiva). Queremos resaltar que en éste apartado se estudian pacientes y no casos ni RM individuales como sucede en los apartados de resultados anteriores.

5.1 Seguimiento en pacientes con RM negativa

Del total de 168 pacientes, se incluyen en el estudio de seguimiento 37 pacientes (22% del total de pacientes del estudio) que presentan la primera RM negativa.

Durante el seguimiento de estos 37 pacientes positivarón las RM realizadas en 11 pacientes (29,7%), en una mediana de tiempo en meses que correspondió a 5,13 meses, P25 de 3,73 meses y P75 de 13,09 meses. No se positivarón 26 pacientes lo que corresponde al 70,3%. La duración en meses del seguimiento en los pacientes que no se positivarón alcanzó una mediana de 15,71 meses, P25 de 11,63 meses y P75 de 21 meses.

La siguiente tabla muestra, de estos 37 pacientes los que terminan positivándose.

Positivización	N	%

No	26	70,3
Si	11	29,7
Total	37	100,0

RESULTADOS

La siguiente tabla muestra la descripción del tiempo de seguimiento en meses.

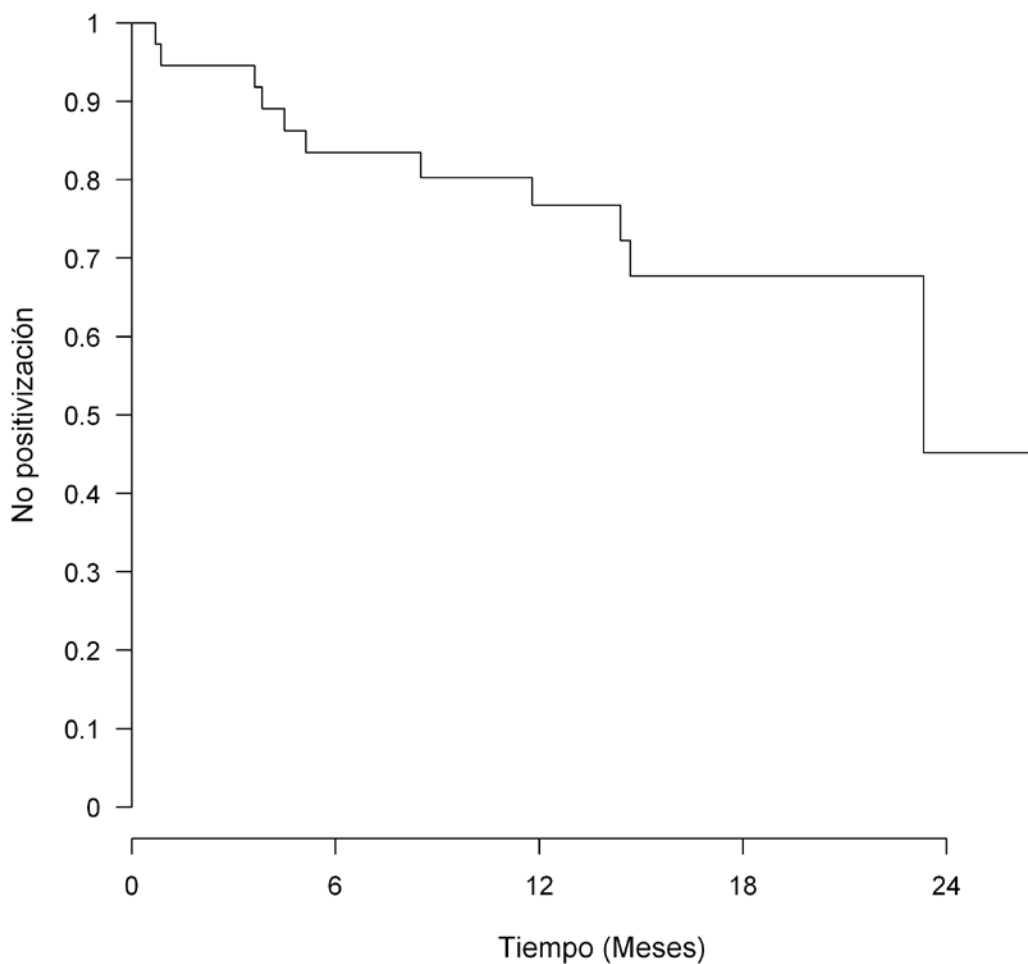
Positivización	Mediana	P25	P75
No	15,71	11,63	21,00
Si	5,13	3,73	13,09
Total	13,96	6,60	18,23

Para estudiar el tiempo hasta la positivización se optó por una estimación de la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Esta curva nos indica la ocurrencia en el tiempo del evento de interés, que en este caso es la positivización de la RM.

La figura 2 muestra la gráfica con la curva estimada por el método de Kaplan-Meier. En el eje X se muestra el tiempo transcurrido en meses hasta que aparece una RM positiva (6 meses, al año, año y medio y 2 años) y en el eje Y la supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier, es decir, la proporción de pacientes con RM de seguimiento sin positivar transcurrido un tiempo concreto.

RESULTADOS

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier con pacientes en seguimiento con primera RM negativa.



A los 3 meses **no ha positivado** el 94,6% de los pacientes, a los 6 meses el 83,5%, a los 9 meses el 80,3%, a los 12 meses el 76,8%, a los 18 meses el 67,7% y a los 24 meses el 45,2%. La mediana del tiempo hasta que aparece una RM positiva es de 23,3 meses. Esto quiere decir que a los 23,3 meses se espera que el 50% de los pacientes hayan tenido durante el seguimiento una RM positiva.

RESULTADOS

De los 11 pacientes que presentaron una positivización en el seguimiento con RM, hay 9 (81,8%) en los que la segunda RM es positiva y 2 (18,2%) en los que hay que esperar hasta la tercera RM. La siguiente tabla muestra, para aquellos pacientes que positivaron, el número de la primera RM en la que se encuentra el resultado positivo.

Nº RM	N	%
2	9	81,8
3	2	18,2
Total	11	100,0

En la tabla VII se muestran los tiempos que tardan en positivar cada uno de éstos 11 pacientes, la fecha de la primera RM, la fecha de la RM en seguimiento con resultado positivo, y el tiempo en meses que es la diferencia entre estas dos fechas.

RESULTADOS

Tabla VIII: Pacientes con primera RM negativa que positivizan durante el seguimiento.

N	Fecha 1ª RM	Fecha pos.	Tiempo
1	2010-01-30	2010-05-27	3,84
2	2009-11-19	2010-03-09	3,61
3	2009-09-16	2010-01-31	4,50
4	2009-04-22	2010-07-04	14,39
5	2010-03-22	2011-03-16	11,79
6	2009-11-14	2011-02-04	14,69
7	2009-07-07	2011-06-17	23,33
8	2010-10-30	2011-04-04	5,13
9	2010-04-23	2011-01-07	8,51
10	2010-01-05	2010-10-26	0,69
11	2009-11-07	2009-12-03	0,85

5.2. Seguimiento en pacientes con RM positiva

Del total de 168 pacientes, se incluyen en el estudio de seguimiento 37 pacientes (22%) que presentan la primera RM positiva, y que presentan un seguimiento con RM. De éstos pacientes sólo 15 (40,5%), se positivizan a lo largo del seguimiento. en una mediana de tiempo en meses que correspondió a 16,82 meses, P25 de 10,48 meses y P75 de 21,04 meses. No se positivarón 26 pacientes lo que corresponde al 70,3%. La duración en meses del seguimiento en los pacientes que no se positivarón alcanzó una mediana de 21,03 meses, P25 de 15,68 meses y P75 de 26,15 meses.

RESULTADOS

La siguiente tabla muestra, de estos 37 pacientes los que terminan positivándose.

Positivización	N	%
No	22	59,5
Si	15	40,5
Total	37	100,0

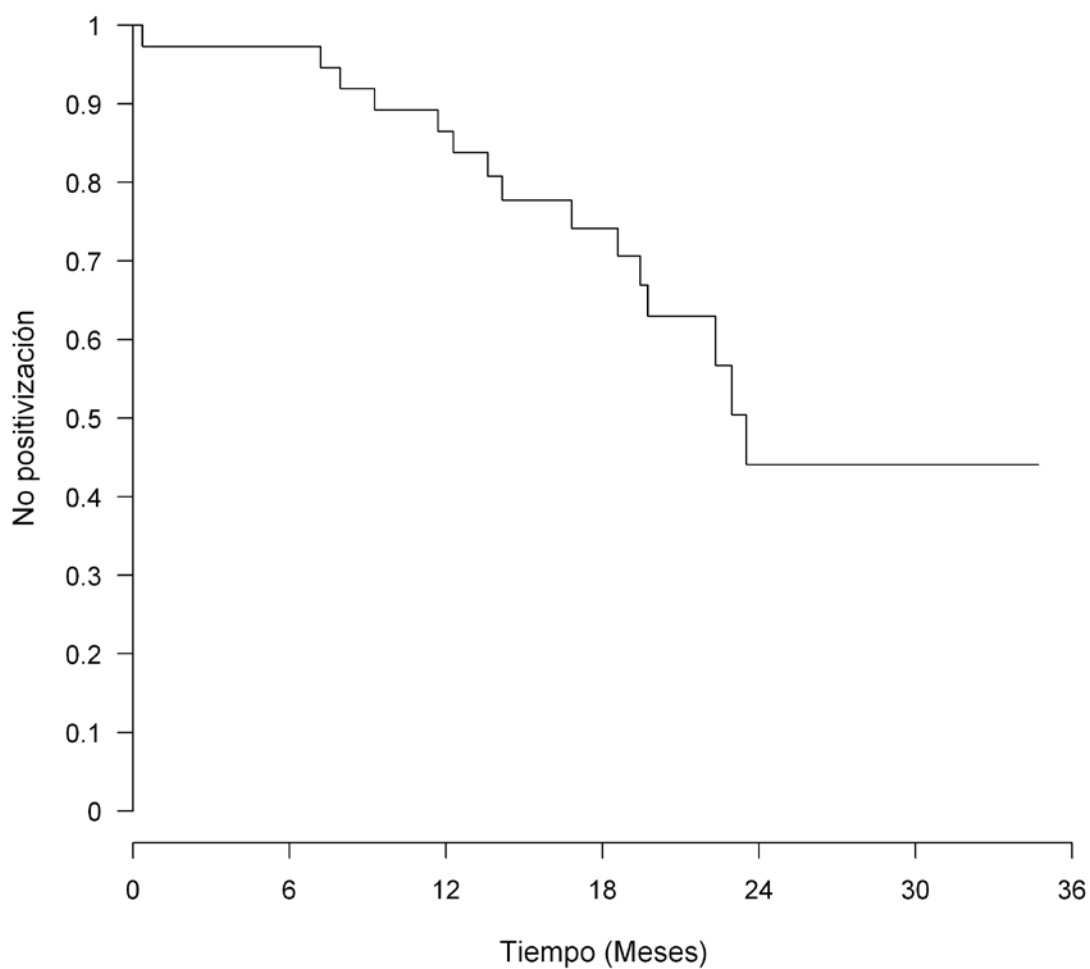
La siguiente tabla muestra la descripción del tiempo de seguimiento en meses.

Positivización	Mediana	P25	P75
No	21,03	15,68	26,15
Si	16,82	10,48	21,04
Total	19,75	13,60	22,97

La figura 3 muestra la gráfica con la curva estimada por el método de Kaplan-Meier. En el eje X se muestra el tiempo transcurrido en meses hasta que aparece una RM positiva (6 meses, al año, año y medio y 2 años) y en el eje Y la supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier, es decir, la proporción de pacientes con RM de seguimiento sin positivar transcurrido un tiempo concreto.

RESULTADOS

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier con pacientes en seguimiento con primera RM negativ



A los 3 meses **no ha positivado** el 97,3%, a los 6 meses el 97,3%, a los 9 meses el 91,9%, a los 12 meses el 86,5%, a los 18 meses el 74,2% y a los 24 meses el 44,1%. La mediana del tiempo hasta la primera RM positiva es de 23,5 meses. Esto quiere decir que a los 23,5 meses se espera que el 50% de los pacientes hayan tenido una RM positiva.

RESULTADOS

La siguiente tabla muestra, para aquellos pacientes que positivizan, el número de la primera RM en la que se encuentra el resultado positivo. Vemos que de los 15 pacientes hay 12 en los que la segunda RM es positiva y 3 en los que hay que esperar hasta la tercera.

Nº RM	N	%

2	12	80
3	3	20
Total	15	100

En la tabla XI se muestran los tiempos que tardan en positivizar estos 15 pacientes. Se indica la fecha de la primera RM, la fecha de la RM en seguimiento con resultado positivo, y el tiempo en meses que es la diferencia entre estas dos fechas.

RESULTADOS

Tabla IX: Pacientes con primera RM positiva que positivizan durante el seguimiento.

N	Fecha 1ª RM	Fecha pos.	Tiempo
1	2010-02-07	2010-02-08	0,36
2	2010-04-16	2010-11-21	7,19
3	2009-10-20	2011-09-19	22,97
4	2010-03-09	2010-12-16	9,26
5	2009-05-04	2010-05-13	12,29
6	2009-05-06	2010-12-28	19,75
7	2010-02-09	2011-07-06	16,82
8	2010-02-19	2011-09-08	18,59
9	2009-12-21	2011-02-08	13,6
10	2009-08-26	2010-10-31	14,16
11	2009-06-09	2010-05-31	11,70
12	2010-01-26	2012-01-12	23,52
13	2010-02-25	2010-10-25	7,95
14	2009-09-03	2011-04-18	19,45
15	2010-03-04	2012-01-13	22,34

6. ESTUDIO COMPARATIVO DE COSTES CON EL USO DE LA RM PARA EL DIAGNÓSTICO DEL COLESTEATOMA.

En este apartado se estudia el impacto socioeconómico que resulta de la disminución del número de cirugías de revisión con el uso habitual de la RM con protocolo de difusión en los pacientes operados previamente y en seguimiento, Para ello se realizó la comparativa entre 2 valores económicos, el gasto que supone las RM realizadas en cada paciente con cirugía previa de colesteatoma añadiendo el gasto de la cirugía en los pacientes que finalmente precisaron cirugía de revisión y por otro lado, el gasto estimado por número de cirugías de revisión o second-look de ese mismo grupo de pacientes a los que se les habría tenido que realizar la cirugía de revisión si no se hubiera estudiado su caso con la RM de difusión.

Para ello se seleccionó el grupo de pacientes a los que se le solicita la RM por sospecha de recidiva/recurrencia y de esos pacientes se escogieron los que presentaban la primera RM negativa, obteniéndose 40 pacientes en la muestra. El estudio descriptivo de esta población muestra una media de edad de 54,6 años, DS de 18,5 años, mediana de 57 años, P25 de 46,8 años y P75 de 66,8 años. De los 40 pacientes estudiados, 2 eran menores de 18 años, lo que supone un 5% y los 38 restantes mayores de 18 años, es decir, el 95% del total.

En éstos 40 pacientes se realizó una primera RM en 25 pacientes (62,5%), en 13 pacientes se llegaron a realizar segundas RM (32,5%), en un paciente se realizó hasta tercera RM (2,5%) y en un paciente se realizó quinta RM (2,5%).

RESULTADOS

Según los G.R.D. el precio de la cirugía del colesteatoma es de 4.182,75 € en pacientes con edad ≥ 18 años y de 5.717,06 € en el caso de pacientes con edad < 18 años. No se puede calcular el G.R.D. de la RM de difusión ya que no es un procedimiento sino una prueba diagnóstica, por lo que decidimos tomar como precio el coste medio de una RM en la sanidad que se estima en aproximadamente 300 euros (100).

Para realizar el estudio comparativo de costes se multiplicó en primer lugar el $n=40$ pacientes por el precio de la cirugía de revisión obteniéndose un valor numérico denominado coste total 1 que fue de 170.378,62 euros. A continuación se multiplicó el n por el número de RM realizadas a esos pacientes sumando a este resultado el gasto de la cirugía si es que en algunos de ellos se realizó finalmente una cirugía, obteniéndose un valor denominado coste total 2 que fue de 26.065,5 euros. El coste total 1 es simplemente el coste de la cirugía de revisión de todos los pacientes, mientras que el coste total 2 es el coste de las RM realizadas y de la cirugía en caso de que ésta hubiera sido realizada finalmente. El coste total 1 es el coste en el que se habría incurrido si se hubiera operado a todos los pacientes según los protocolos que apoyan la realización de una cirugía de revisión al año de la primera cirugía. El coste total 2 es el coste de realizar la RM y la posible cirugía de revisión si fuera confirmada la recidiva/recurrencia por la RM. Al restar estos dos costes se obtiene una cantidad negativa, que fue de 144.313,12 euros, el coste de operar al grupo de pacientes completo es muy superior al coste de realizar la RM de seguimiento y operar solo a aquellos en los que se considera necesario. A continuación se muestra una tabla con los pacientes incluidos en el estudio de costes:

RESULTADOS

Tabla X: Pacientes incluidos en el estudio de costes.

N	Edad	RM	CX	Coste cirugía	Coste RM	Coste total 1	Coste total 2
1	58	2	0	4182,75	300	4182,75	600
2	30	1	0	4182,75	300	4182,75	300
3	66	1	0	4182,75	300	4182,75	300
4	63	2	0	4182,75	300	4182,75	600
5	48	1	0	4182,75	300	4182,75	300
6	66	1	0	4182,75	300	4182,75	300
7	62	1	0	4182,75	300	4182,75	300
8	57	2	0	4182,75	300	4182,75	600
9	77	1	0	4182,75	300	4182,75	300
10	58	1	0	4182,75	300	4182,75	300
11	46	2	0	4182,75	300	4182,75	600
12	57	2	0	4182,75	300	4182,75	600
13	77	2	0	4182,75	300	4182,75	600
14	88	1	0	4182,75	300	4182,75	300
15	57	1	0	4182,75	300	4182,75	300
16	58	5	0	4182,75	300	4182,75	1500
17	76	1	0	4182,75	300	4182,75	300
18	53	1	1	4182,75	300	4182,75	4482,75
19	54	1	0	4182,75	300	4182,75	300
20	74	1	0	4182,75	300	4182,75	300
21	31	1	0	4182,75	300	4182,75	300
22	74	1	0	4182,75	300	4182,75	300
23	10	1	0	5717,06	300	5717,06	300
24	52	2	0	4182,75	300	4182,75	600

RESULTADOS

N	Edad	RM	CX	Coste cirugía	Coste RM	Coste total 1	Coste total 2
25	76	2	0	4182,75	300	4182,75	600
26	70	1	0	4182,75	300	4182,75	300
27	47	1	0	4182,75	300	4182,75	300
28	25	1	0	4182,75	300	4182,75	300
29	7	2	0	5717,06	300	5717,06	600
30	56	2	0	4182,75	300	4182,75	600
31	43	2	0	4182,75	300	4182,75	600
32	69	1	1	4182,75	300	4182,75	4482,75
33	56	1	0	4182,75	300	4182,75	300
34	77	1	0	4182,75	300	4182,75	300
35	29	2	0	4182,75	300	4182,75	600
36	64	2	0	4182,75	300	4182,75	600
37	76	3	0	4182,75	300	4182,75	900
38	70	1	0	4182,75	300	4182,75	300
39	47	1	0	4182,75	300	4182,75	300
40	25	1	0	4182,75	300	4182,75	300
						170378,62	26065,5
							<u>-144313,12</u>

Los pacientes estudiados eran pacientes intervenidos previamente y con la primera RM negativa, por tanto eran pacientes que no deberían haberse sometido a cirugías de revisión. El problema era que no en todos los pacientes incluidos en el estudio de costes la cirugía previa estaba próxima a la realización de la RM. Se conoce además, que la recurrencias/recidivas se observan más frecuentemente en

RESULTADOS

pacientes intervenidos con técnicas cerradas que en pacientes intervenidos con técnicas abiertas.

Decidimos por tanto realizar un estudio de costes en un subgrupo de pacientes que hubieran sido intervenidos por colesteatoma durante nuestro estudio con una técnica cerrada, con confirmación histológica, y que tuvieran al menos una RM de seguimiento (en este caso no tenía porque ser negativa como en el grupo anterior), para intentar subsanar el problema del tiempo entre la cirugía previa y la realización de la RM. Según la bibliografía estos pacientes deben ser sometidos a cirugía de second-look al año de la cirugía primaria (38). Se seleccionaron 12 pacientes que cumplieron este requisito. Por tanto estudiamos el impacto socioeconómico en estos pacientes y el ahorro que supuso el no realizar el second-look a todos ellos, realizando en cambio el seguimiento con RM de difusión.

Los 12 pacientes incluidos presentaban una edad media de 44,1 años, DS de 18,2 años, mediana de 47 años, P25 de 32 años y P75 de 60,5 años. De los 12 pacientes estudiados, uno de ellos era menor de 18 años y el resto mayores de 18 años. Durante el seguimiento de los 12 pacientes se realizó una primera RM en 7 pacientes (58,3%), segunda RM en 4 pacientes (33,3%) y tercera RM en 1 paciente (8,3%). El tiempo medio que transcurrió entre la realización de estas RM fue de 20,43 meses, DS de 9,11 meses, mediana de 20,63 meses, P25 de 10,05 meses y P75 de 26,40 meses.

Para realizar el estudio comparativo de costes en pacientes intervenidos con técnicas cerradas se multiplicó en primer lugar el n=12 pacientes por el precio de la cirugía de revisión obteniéndose un valor numérico denominado coste total 1 que fue de 51.727,31 euros. A continuación se multiplicó el n por el numero de RM realizadas

RESULTADOS

a esos pacientes sumándose a este resultado el gasto de la cirugía si es que en algunos de ellos se realizó finalmente una cirugía, obteniéndose un valor denominado coste total 2 que fue de 13.765,5 euros. El coste total 1 es el coste de las cirugías de revisión de los 12 pacientes, mientras que el coste total 2 es el coste de las RM realizadas al paciente y de la cirugía en caso de que esta hubiera sido realizada. Al restar estos dos costes se obtiene una cantidad negativa, que fue de 37.961,81 euros, el coste de operar a todo el grupo de pacientes es muy superior al coste de realizar la RM y operar sólo a aquellos en los que se considera necesario. Es, decir, sólo 2 pacientes de los 12 incluidos en el grupo necesitaron cirugía de revisión. A continuación se muestra una tabla con los pacientes intervenidos de mastoidectomía cerrada incluidos en el estudio de costes.

Tabla XI: Pacientes incluidos en el estudio de costes de técnicas quirúrgicas cerradas.

N	Edad	RM	CX	Coste cirugía	Coste RM	Coste total 1	Coste total 2
1	73	1	0	4182,75	300	4182,75	300
2	22	2	0	4182,75	300	4182,75	600
3	62	1	1	4182,75	300	4182,75	4482,75
4	64	3	0	4182,75	300	4182,75	900
5	56	1	0	4182,75	300	4182,75	300
6	47	2	1	4182,75	300	4182,75	4782,75
7	32	2	0	4182,75	300	4182,75	600
8	53	1	0	4182,75	300	4182,75	300
9	35	1	0	4182,75	300	4182,75	300
10	33	1	0	4182,75	300	4182,75	300
11	15	2	0	5717,06	300	5717,06	600
12	59	1	0	4182,75	300	4182,75	300
						51727,31	13765,5
							<u>-37961,81</u>

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El colesteatoma es una patología frecuente en oído medio que puede presentar un grado de recurrencia alto, que alcanza entre el 5% y 57% según las series (93), por lo que se hace necesaria un arma diagnóstica que ayude a la selección de casos que realmente precisan una revisión quirúrgica.

La llegada de la TC supuso un gran avance en el diagnóstico de lesiones de partes blandas que erosionaban el hueso, pero no ha demostrado su eficacia para distinguir entre lesiones colesteatomatosas y otros tejidos blandos inflamatorios. Presenta una S y E del 42% y 48% respectivamente para detectar colesteatomas residuales o recurrentes (3). Esto ocasiona que en muchos casos existan dudas diagnósticas en pacientes previamente intervenidos con alteraciones en la anatomía ósea. Por ello la aparición de la RM de difusión ha supuesto un gran avance complementando perfectamente éste déficit que presentaba la TC.

Las primeras RM que fueron realizadas para el diagnóstico de colesteatoma, eran secuencias ponderadas en T1 que tras la administración de gadolinio i.v. ayudaban a diferenciar entre colesteatoma y tejido de granulación. Posteriormente aparecieron las secuencias potenciadas en difusión para el estudio del colesteatoma, las primeras fueron obtenidas con la técnica EPI-DW que presentaba importantes dificultades diagnósticas por artefactos (4, 75, 76, 101). La secuencia no-EPI-DW ha conseguido mejorar las dificultades técnicas que presentaba la secuencia EPI-DW, presentándose en la actualidad como la técnica de imagen más sensible y específica de las que disponemos para diagnosticar un colesteatoma (2, 24, 40, 59, 60, 69).

El desarrollo de RM de difusión para el estudio del colesteatoma ha despertado el interés investigador de los ORL y neurorradiólogos. Se ha ido incrementando el número de estudios y publicaciones sobre este tema desde 2006 cuando Casselman y

DISCUSIÓN

su grupo publicaran su estudio con secuencias no-EPI-DW para diagnóstico del colesteatoma (74). Además, las secuencias de RM potenciadas en difusión han sido estudiadas en otras patologías otorrinolaringológicas con importantes aplicaciones en el seguimiento de pacientes oncológicos de cabeza y cuello (40).

Queremos explicar las características de nuestra población a estudio. El trabajo ha constado de una serie de pacientes con sospecha clínica de colesteatoma y pacientes con diagnóstico previo de colesteatoma intervenido quirúrgicamente en los cuales se realiza un seguimiento. A todos los pacientes se les realizó al menos una RM de difusión.

Existen múltiples artículos publicados con secuencias HASTE (59, 61-63), y con la secuencia PROPELLER (45, 60, 64), pero no así con modelos Phillips. Esto dificulta la comparativa de nuestra serie con el resto de series publicadas. En nuestro estudio se ha utilizado una RM modelo Philips Achieva de 1.5T (Eindhoven, The Netherlands). Sólo existe un artículo publicado que incluya un modelo Philips Achieva pero en este estudio se trata de un modelo de 3T y no de 1.5T como el usado por nosotros (66).

Nuestro protocolo de adquisición de imágenes de RM con técnica de difusión incluyó cortes axiales 3D de alta resolución, cortes coronales T1 y T2 centrado en el oído que se desea estudiar y cortes coronales no-EPI-DW de ambos oídos. No se realizó estudio con RM postgadolinio al contrario que en otras series (55, 74). Los estudios que han comparado la técnica EPI-DW y no-EPI-DW coinciden en que las técnicas no-EPI-DW son más seguras que las EPI-DW para identificar colesteatomas (42, 79). En nuestro estudio todas las RM de difusión se realizaron con secuencias no-EPI-DW.

DISCUSIÓN

Se obtuvieron una serie de 75 casos confirmados con el resultado histológico tras cirugía. En estudios publicados encontramos series de pequeño tamaño muestral que varían entre los 10 pacientes de Lehman et al. (60) hasta los 63 sujetos del estudio de De Foer et al. (54). El artículo publicado por Lingham incluye un total de 73 episodios que corresponden a 56 pacientes (47). Por lo que hasta ahora el tamaño muestral estudiado en estas series no supera la muestra de nuestro estudio.

Jindal et al. realiza una revisión para comparar la técnica EPI-DW y no-EPI-DW (42) como herramientas para la detección de colesteatomas residuales o recurrentes. Al incluir 16 estudios consigue un tamaño muestral de 225 pacientes analizados con imágenes EPI-DW (53, 70-76) y 207 pacientes analizados con imágenes no-EPI-DW (2, 54, 59, 60, 62, 69, 77, 78). En el metanálisis de Li et al. que incluye 10 estudios (2, 54, 59-63, 69, 77, 78) y consigue reclutar un total de 342 pacientes, todos ellos estudiados con técnicas no-EPI-DW. Estos 2 artículos presentan capacidades diagnósticas similares con una S de 91%, E del 96%, VPP del 97% y VPN del 85% según Jindal (42) y una S del 0,94 (intervalo de confianza 0.80-0,98) y E de 0,94 (intervalo de confianza 0,85-0,98) según Li (24). Si comparamos estos datos con nuestro estudio encontramos que la S es muy similar (0.945) pero que la E es menor (0,55). La razón puede ser debida a que los estudios incluidos en estos artículos de revisión incluían series con un número muy pequeño de pacientes y por tanto con datos de S y E muy elevados que en muchos estudios incluían el 100% (2, 59, 60, 69). Resaltamos como limitaciones en los artículos de revisión que no en todos los estudios incluidos los pacientes fueron sometidos a cirugía por lo que el resultado de la RM no pudo ser confirmado con la histología en todos los casos (42). Además, los diferentes estudios fueron realizados cada uno de ellos con diferentes ajustes

DISCUSIÓN

técnicos y diferentes parámetros de imagen, lo que complica la unificación de todos ellos en igualdad de condiciones para crear un tamaño muestral único.

A continuación se muestra en la tabla XII los estudios más destacados publicados con RM con técnica No-EPI-DW entre 2006 y 2013.

DISCUSIÓN

Tabla XII: Estudios sobre capacidad diagnóstica de la RM.

Estudio (año publicación)	N	Tipo IPD	S	E	VPP	VPN	Tamaño (mm)
Dubrulle et al. (2006)	24	No-EPI	100	91	93	100	5
De Foer et al. (2010)	63	No-EPI	83	87	96	57	ND
Dhepnorarat et al. (2009)	22	No-EPI	100	100	100	100	3
Huins et al. (2010)	18	No-EPI	86	100	100	67	3
Pizzini et al. (2010)	11	No-EPI	100	100	100	100	2
Rajan et al. (2010)	15	No-EPI	100	100	100	100	3
Plouin-Gaudon et al. (2010)	17	No-EPI	62	88	89	58	4
Lehman et al. (2009)	10	No-EPI	100	100	100	100	3
Mateos-Fdez et al. (2012)	54	No-EPI	92,85	92,30	92,85	92,30	ND
Khemani et al. (2011)	36	No-EPI	82	90	96	64	3
Kasbekar et al. (2011)	19	No-EPI	43-71	92-58	75-50	73-78	4
Ilica et al. (2012)	21	No-EPI	94,1	100	100	80	4
Profant et al. (2012)	33	No-EPI	96,15	71,43	92,59	83,33	3
Lingam et al. (2013)	72	No-EPI	91	88	-	-	3
Garrido-García et al. (2013)	75	No-EPI	94,5	55	85,2	78,6	ND

DISCUSIÓN

IPD: imágenes potenciadas en difusión; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; No-EPI: no echo planar imaging DW; ND: no disponible. Tamaño: tamaño más pequeño capaz de ser detectado.

Si comparamos nuestros resultados con el resto de estudios publicados y citados previamente encontramos algunas diferencias. Una de ellas está relacionada con los tamaños muestrales, los cuales suelen ser bajos. En algunos casos los resultados obtenidos muestran un 100% de S, E, VPP y VPN en el diagnóstico de colesteatoma con la RM de difusión (2, 59, 60, 69, 81) con tamaños muestrales que se sitúan entre 10 y 22 pacientes.

Los estudios con tamaño muestral mayor fueron los de De Foer con 63 pacientes, cuyos resultados fueron 83%, 87%, 96% y 57% para S, E, VPP y VPN respectivamente (54). El estudio de Mateos-Fernández et al. presentó 54 pacientes con resultados de 92,85%, 92,30%, 92,85% y 92,30% para S, E, VPP, VPN respectivamente (45). Khemani et al. incluyó 36 pacientes en su estudio con resultados de 82%, 90%, 96% y 64% para S, E, VPP y VPN, respectivamente (61). Y por último Lingam et al. con 72 episodios que pertenecen a 56 pacientes, S de 91% y E de 88% (47). La S en nuestro estudio es alta, 94,5%, y similar a la de estos estudios que varía de 96,15% a 82% (45, 47, 54, 61, 63), lo que confirma la alta capacidad de la RM para detectar el colesteatoma. En cambio la E es considerablemente más baja que la obtenida en estos estudios. Nosotros tenemos una E de 55% en comparación a los resultados de estos estudios que varían entre 71,43% y 92,30%. Esta baja E puede ser debida al elevado número de falsos positivos de nuestro estudio, muchos de ellos debidos a otitis media crónica sin presencia de colesteatoma. La razón podría ser una sobrestimación de RM positivas por parte de los radiólogos en algunos casos dudosos para evitar fallos a la hora de diagnosticar pacientes verdaderos positivos.

DISCUSIÓN

Por lo tanto, en nuestra muestra, la RM de difusión se presenta como una prueba muy sensible, lo que nos permite valorar la validez diagnóstica de esa prueba pero no permite valorar su utilidad en la práctica clínica. Por tanto ante un resultado positivo o negativo de la RM, ¿cuál es la probabilidad de que el paciente presente realmente el colesteatoma o no? Los valores predictivos se encargan de mostrar estos datos. En los estudios de De Foer, Mateos-Fernández, Khemani y Profant se hallaron VPP de 96%, 92,85%, 96% y 92,59% y VPN de 57%, 92,30%, 64% y 83,33% respectivamente (45, 54, 61, 63). Nuestro estudio muestra VPP de 0.852 (85,2%) y VPN de 0.786 (78,6%). El VPP fue ligeramente inferior en nuestro estudio en comparación al resto y el VPN es superior al hallado por Khemani (61) y De Foer (54) pero inferior al encontrado en el estudio de Mateos-Fernández (45) y Profant (63). Lo más destacable es el alto VPN hallado en nuestro estudio, ya que identifica a los pacientes que no presentan colesteatoma evitando así procedimientos quirúrgicos en oídos sin afectación colesteatomatosa. Con esta afirmación apoyamos la sugerencia de Profant de controlar con otoscopia y RM a los pacientes que no muestran signos de recurrencia de colesteatoma en la RM con difusión sin la necesidad de cirugía de second-look (63).

Para valorar la capacidad diagnóstica de la prueba también debemos tener presentes los falsos positivos y negativos. Algunos de nuestros falsos positivos y negativos coinciden con los de otras series publicadas como son falsos positivos debidos a cerumen (64), material purulento (45), aparato dental y absceso en la cavidad mastoidea (72, 77), encefalocele (2), polvo de hueso (78), granuloma de colesterol, cordoma o tejido cicatricial (73, 76). Dentro de los falsos negativos destacan los producidos por lesiones menores de 2 mm (2, 61, 62, 86) y polvo de hueso (63, 78). Según refiere Mas-Estellés et al. en la práctica clínica, la E de la RM

DISCUSIÓN

de difusión se aproxima al 100%, ya que la mayoría de las causas de los resultados falsos positivos pueden ser deducidos a partir de la historia clínica del paciente o a partir del tipo de cirugía realizada y de los materiales empleados (48).

Encontramos en nuestro estudio **11 falsos positivos**:

- 2 casos sin confirmación histológica, 1 de ellos fue debido a un meningoencefalocele hallado durante la cirugía y otro caso fue debido a acumulo de cerumen en la cavidad de mastoidectomía.
- 9 casos se diagnosticaron tras resultados histológicos y fueron debidos en un caso a Polybond colocado para la reconstrucción de una cirugía previa, en otro caso a una bolsa de secreción espesa purulenta y otro caso fue diagnosticado como carcinoma epidermoide. 4 casos fueron diagnosticados como falsos positivos en la RM y no se apreció colesteatoma durante la cirugía con histología de otitis media crónica. Otro caso fue diagnosticado como colesteatoma de 5mm en la RM y durante la cirugía no se halló colesteatoma, resultando la histología en otitis media crónica. El último caso falso positivo, fue una paciente de 5 años con RM de difusión que indicaba un foco de colesteatoma dudoso de 10mm, confirmado intraoperatoriamente pero que según el anatomopatólogo no presentaba material queratósico por lo que no pudo ser diagnosticado histológicamente como colesteatoma.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio destacamos **3 falsos negativos**:

- 2 de ellos por focos dudosos de hiperseñal que finalmente fueron diagnosticados por el radiólogo como tejido no colesteatoma. En la histología se confirmó lo contrario siendo tejido colesteatomatoso.
- El tercer falso negativo se debió a un colesteatoma que no detectó la RM.

En nuestro estudio, la capacidad diagnóstica del grupo de primer diagnóstico de colesteatoma presentó S de 91,2%, E de 50%, VPP de 81,6% y VPN de 70% y en el grupo recurrencia una S de 100%, E de 66,7%, VPP de 90,9% y VPN de 100%. Al comparar los dos grupos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los índices de S y E ni tampoco en los VPP ni VPN. Por tanto, no podemos decir que la capacidad diagnóstica sea mejor en un grupo que en otro. Según Profant, la tasa de falsos negativo y positivos, fue encontrada dentro del grupo de pacientes de primer diagnóstico y no en el grupo de recidiva (63). Por ello propone que la RM de difusión se realice preferentemente en pacientes ya intervenidos con indicación de posible second-look quirúrgico, y que sea la exploración otoscópica y la TC las que se soliciten en pacientes con primer diagnóstico de colesteatoma (63). Según nuestros resultados la capacidad diagnóstica no presenta diferencias estadísticas entre ambos grupos, por lo que, al contrario de Profant, recomendamos su utilización tanto en pacientes con diagnóstico primario de colesteatoma como en pacientes con sospecha de recurrencia.

Lo mismo sucede cuando comparamos la capacidad diagnóstica de la RM por años. En 2009 obtuvimos una S del 96,2%, E de 50%, VPP de 89,3% y VPN de 75%. En 2010 una S del 90,5%, E de 50%, VPP de 76% y VPN de 75%. En 2011 una S del 100%, E de 100%, VPP de 100% y VPN de 100%. Al comparar estos datos por años

DISCUSIÓN

encontramos que la comparativa no es estadísticamente significativa, aún cuando en el 2011 la muestra es muy baja y su S, E, VPP y VPN es del 100%. Según algunos autores la experiencia del radiólogo es un factor muy importante a tener en cuenta (87), pero según nuestro estudio la interpretación que hace el radiólogo de la RM no influye en la capacidad diagnóstica de la RM.

La clínica y la exploración han jugado siempre un papel fundamental en el diagnóstico del colesteatoma. Según Ayache et al. el estudio clínico previo junto con la audiometría y las pruebas de imagen permiten al otólogo confirmar el diagnóstico de colesteatoma (35). Por ello evaluamos la asociación entre el resultado de la RM con la clínica, la otoscopia, las alteraciones audiométricas, el valor de TC y el valor de la histología tras la cirugía. Al contrastar estas variables se valoró si la variable presentó la misma distribución de frecuencias independientemente del resultado de la RM o por el contrario la distribución de la variable es distinta según el resultado de la RM. Encontramos que todas las asociaciones fueron estadísticamente significativas excepto la asociación entre clínica y RM y viceversa. Por tanto podemos afirmar que existe asociación entre las variables exploración otoscópica, exploración audiométrica, TC e histología con respecto al resultado de la RM, pero no existe asociación con la variable clínica, es decir, son independientes la clínica y la RM.

La existencia de lesiones residuales tras la cirugía en el colesteatoma es bastante frecuente, especialmente en pacientes pediátricos (63) y tras mastoidectomías cerradas (2). Esto hacía necesaria la realización de una cirugía de revisión o second look al año de la primera cirugía (38, 63). Cuando se plantea una cirugía de revisión para mejoría de la audición es posible que el paciente acepte, pero cuando se plantea simplemente para revisar el oído intervenido previamente el paciente puede cuestionar el porqué de esta cirugía. Por ello, una de las utilidades más importantes que se

DISCUSIÓN

atribuyen a la RM de difusión es la de permitir el seguimiento en pacientes intervenidos de colesteatoma y evitar la cirugía de revisión cuando no sea necesaria (69, 77). En nuestro estudio encontramos que la positivización del 50% de los pacientes con primera RM negativa se realizaba a los 23,3 meses en la curva de supervivencia. De 37 pacientes con seguimiento con RM, solo 11 pacientes se positivarón en una mediana de tiempo de 5,13 meses. De los pacientes con primera RM positiva en seguimiento se positivarón 15 pacientes. La positivización del 50% de éstos pacientes se realizaba a los 23,5 meses.

Debemos de tener en cuenta el impacto socioeconómico que supone al evitar cirugías de revisión innecesarias. El ahorro al comparar el gasto que suponen las RM de seguimiento en cada paciente con cirugía previa de colesteatoma más el gasto de la cirugía en los pacientes que finalmente precisaron cirugía de revisión, restando el gasto estimado por número de cirugías de revisión de ese mismo grupo de pacientes a los que se les habría realizado la cirugía de revisión, ascendió a **144.313,12 euros**. En nuestra serie el coste de operar a estos pacientes era de 170.378,62 y el de operar sólo a aquellos en los que se considera necesario fue de 26.065,5.

En el caso de pacientes intervenidos con mastoidectomías cerradas, muy frecuentes en la población pediátrica, la tasa de recurrencias es mayor que en aquellos intervenidos de mastoidectomías abiertas (69, 83, 84), por lo que el second-look se ha realizado de forma rutinaria en estos pacientes (38). Por ello, estudiamos el impacto socioeconómico en pacientes intervenidos con mastoidectomía cerrada con confirmación histológica de colesteatoma. Se seleccionaron 12 pacientes que cumplieron este requisito en los que se obtuvo un ahorro que fue de **37.961,81 euros**. El coste de operar estos pacientes era de 51.727,31, en cambio el coste de realizar la RM y operar solo a aquellos en los que se considera necesario fue de 13.765,5.

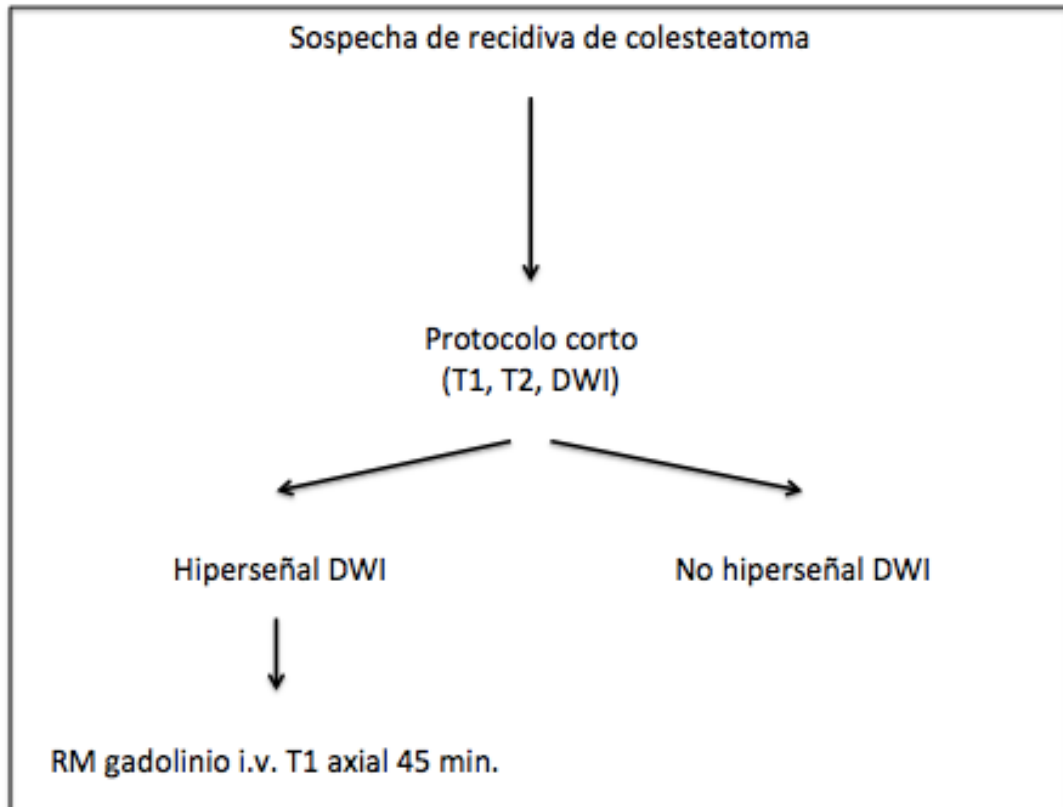
DISCUSIÓN

Algunos autores proponen la realización de RM de seguimiento anuales en adultos (61) y otros autores recomiendan la realización RM de control a los 2 años de la cirugía, ya que la RM proporciona un alto nivel de fiabilidad en la detección de colesteatoma, sobre todo cuando se trata de lesiones mayores de 2 mm (93). En pacientes pediátricos intervenidos de colesteatoma se ha descrito un protocolo de seguimiento anual de al menos 5 años (55). Otros autores no recomiendan el uso rutinario de la RM de difusión en el diagnóstico primario en pacientes con sospecha de colesteatoma adquirido, pero sí en pacientes con colesteatoma congénito o en pacientes con sospecha de recurrencia o recidiva especialmente si han sido intervenidos previamente con una técnica cerrada (48).

El protocolo de realización de RM de Geoffray et al. se basa en un protocolo corto que incluye T1, T2 y secuencia de difusión (DWI). Si aparece hiperseñal en la secuencia de difusión realizan RM con inyección de gadolinio i.v. con T1 axial a los 45 minutos para confirmar o no la recurrencia de colesteatoma. Si no aparece hiperseñal en la secuencia de difusión, no se realiza T1 postgadolinio (55). Se incluye a continuación el esquema del protocolo de Geoffray.

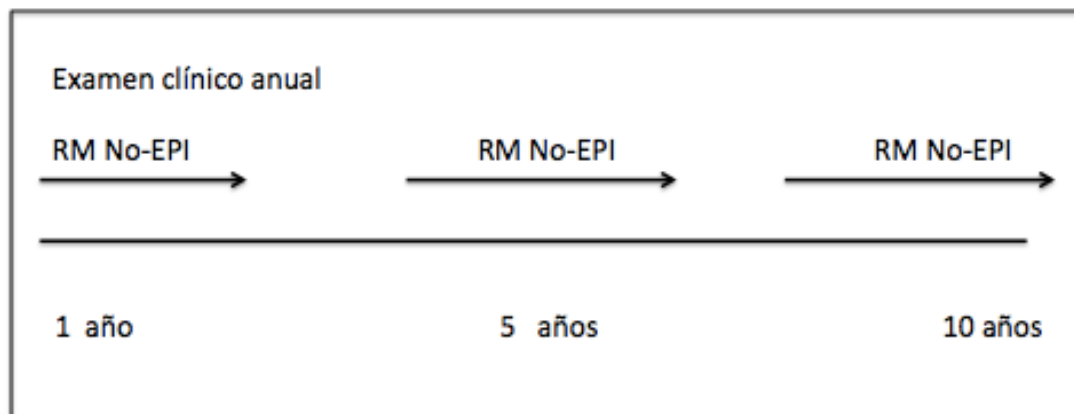
DISCUSIÓN

Figura 4. Protocolo de actuación de Geoffray.



En cambio, el protocolo de Edfeldt incluye un examen clínico anual con realización de RM no-EPI-DW a los 5 y 10 años de la cirugía (87).

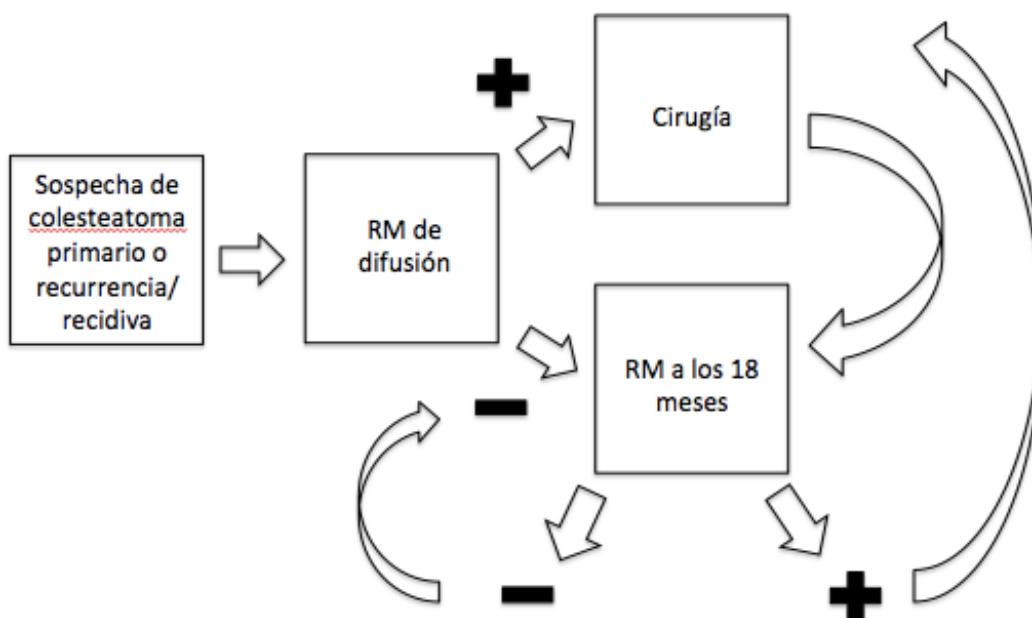
Figura 5. Protocolo de actuación de Edfeldt.



DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos, nosotros proponemos un protocolo de actuación en el que se realice a todo paciente con sospecha clínica de colesteatoma primario o sospecha de recurrencia o recidiva, una exploración otoscópica, audiométrica y TC, junto con RM de difusión sin necesidad de gadolinio i.v. En caso de resultado positivo para colesteatoma se indicaría tratamiento quirúrgico.

Figura 6. Protocolo de actuación de nuestro estudio.



Si la RM de difusión resulta positiva recomendamos tratamiento quirúrgico siempre y cuando la clínica apoye la sospecha de colesteatoma. En caso de que la RM resultase negativa recomendamos la realización de una RM de seguimiento a los 18 meses de la cirugía, ya que según nuestros resultados localizaríamos al 32,3% de los pacientes con colesteatoma. Según el resultado de esta RM, si fuera positivo se realizaría nueva cirugía y si fuera negativo recomendamos seguimiento con RM de

DISCUSIÓN

difusión cada 18 meses hasta los 10 años de la cirugía. En caso de exploración otoscópica y audiométrica compatible con recidiva durante el seguimiento se adelantaría su realización al igual que propone Geoffray (55).

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. No se realizó medición del tamaño de los focos hiperintensos sospechosos de colesteatomas en las RM de forma sistemática, sólo en algunos casos se obtuvo medición de la lesión hiperintensa, por lo tanto, no podemos comparar estos resultados con los publicados en otras series (2, 4, 59, 60, 62, 69, 77, 78). Según muchos estudios el tamaño mínimo detectado por la RM de difusión es de 2 mm con técnicas no-EPI-DW (4, 42, 59) aunque varía según los estudios entre 3 mm (2, 47, 60-63, 69), 4 mm (64, 77, 81) y 5 mm (78).

Algunos autores han estudiado también el valor del ADC en la evaluación del diagnóstico de colesteatoma (47). Esto no se ha realizado en nuestro estudio ya que la evaluación visual de la hiperintensidad en RM de difusión nos parecía suficiente para el diagnóstico en momento actual. Si bien es cierto que algunos estudios están proponiendo que el valor de ADC mejora la E de la prueba permitiendo identificar correctamente algunos falsos positivos (47). Es posible que si hubiéramos calculado el ADC de forma sistemática nuestra proporción de falsos positivos sería menor y por lo tanto, aumentaría la E.

No hemos valorado de forma sistemática la localización del colesteatoma en la RM, como en el artículo publicado por Khemani (61). La secuencia no-EPI-DW presenta mala resolución anatómica por lo que resulta muy complicado realizar una localización precisa de la lesión en la imagen. Es posible que una imagen fusionada entre TC y RM de difusión sea capaz de solucionar este problema, como refiere Plouin-Gaudon et al. (68) ayudando a mejorar la localización de la lesión previa a cirugía.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir:

- 1- La RM de difusión es una prueba con baja especificidad y altamente sensible en el diagnóstico del colesteatoma, presentando la misma capacidad diagnóstica tanto en pacientes con primer diagnóstico como en recidivas o recurrencias.
- 2- La RM de difusión permite disminuir el número de cirugías de revisión por su elevado VPN. Presenta la capacidad de seleccionar los casos que realmente precisan cirugía de revisión con un protocolo de seguimiento con RM cada 18 meses en todo paciente intervenido de colesteatoma.
- 3- Con el uso protocolos de seguimiento con RM de difusión se obtiene un considerable ahorro económico con respecto a los protocolos de actuación que incluyen cirugías de revisión de forma sistemática.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Abelló P, Perpiñan A. Colesteatoma ótico. In: Abelló P, Traserra J, editors. Otorrinolaringología. Barcelona: Doyma; 1992:153-61.
2. Dhepnorrrarat RC, Wood B, Rajan GP. Postoperative non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging changes after cholesteatoma surgery: implications for cholesteatoma screening. *Otol Neurotol* 2009;30:54-8.
3. Tierney PA, Pracy P, Blaney SP, Bowdler DA. An assessment of the value of the preoperative computed tomography scans prior to otoendoscopic 'second look' in intact canal wall mastoid surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24:274-6.
4. De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Maes J, Deckers F, Michiels J, et al. The value of single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted MR imaging in the detection of middle ear cholesteatoma. *Neuroradiology* 2007;49:841-8.
5. Ramirez Camacho R, Algaba J, Cenjor C, Ciges M, Gavilán J, Quesada P. Patología inflamatoria del oído medio. In: Ramirez Camacho R, Algaba J, Cenjor C, Ciges M, Gavilán J, Quesada P, editors. Manual de Otorrinolaringología. 2 ed. Madrid: Mc Graw-Hill; 2007:55-72.
6. Sudhoff H, Upile T, Hildmann H, Bernal-Sprekelsen M. Colesteatoma. In: Suarez C, editor. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Otología 2ª ed. Madrid: Medica Panamericana; 2007:1435-44.
7. van Dinther JJ, Vercruysse JP, De Foer B, Somers T, Zarowski A, Casselman J, et al. Subarcuate supralabyrinthine approach for supralabyrinthine petrosal cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:42-6.
8. Verdaguer JM, Trinidad A, Lobo D, Garcia-Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. External auditory canal cholesteatoma as a complication of ear surgery. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:378-80.

BIBLIOGRAFÍA

9. Pulido M, Clarós P. Otitis media crónica colestomatosa. In: Pulido M, Clarós P, editors. Esquemas clinico-visuales en Otorrinolaringología. 1ª ed. Barcelona: Doyma; 1989:26-7.
10. Alaminos D, Orellana J, Barrientos M, Rodríguez S. Definición. Clases y formas clínicas. In: Olaizola Gorbea F, editor. El colesteatoma. Ponencia Oficial de la SEORL. Madrid: Garsi; 1985:7-14.
11. Nevoux J, Lenoir M, Roger G, Denoyelle F, Ducou Le Pointe H, Garabedian EN. Childhood cholesteatoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010;127:143-50.
12. Cuyás J, Ramos A, Miguel I, Cuyás J. Otitis media crónica. In: Suarez C, editor. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Otología. 2ª ed. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana; 2007:1429-34.
13. Persaud R, Hajioff D, Trinidad A, Khemani S, Bhattacharyya MN, Papadimitriou N, et al. Evidence-based review of aetiopathogenic theories of congenital and acquired cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 2007;121:1013-9.
14. Rouvière H, Delmas A. Órgano vestibulo-coclear. In: Rouvière H, Delmas A, editors. Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional 10ª ed. Paris: Masson; 1999:356-9.
15. Suarez C. Otitis medias crónicas. Complicaciones. In: Cobeta I, editor. Otorrinolaringología y patología cervicofacial. Barcelona: Ars Medica; 2003:73-88.
16. Sánchez Fernández J, Martínez Ibargüen A. Anatomía y fisiología de oído. In: Cobeta I, editor. Otorrinolaringología y patología cervicofacial. Barcelona: Ars Medica; 2003:1-14.

BIBLIOGRAFÍA

17. Rubinstein M, Schalch P, Di Silvio M, Betancourt MA, Wong BJ. Optical coherence tomography applications in otolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009;60:357-63.
18. Gil-Carcedo E, García-Ibáñez L, Vallejo L, Gil-Carcedo L. Otitis media crónica: El colesteatoma. In: Gil-Carcedo L, editor. *Otología: enfermedades inflamatorias e hipoacusias de transmisión*. Barcelona: Ars Medica; 2002:58-69.
19. Calvo Asensio M. Anatomía Patológica del colesteatoma. In: Olaizola Gorbea F, editor. *El colesteatoma. Ponencia Oficial de la SEORL*. Madrid: Garsi; 1985:103-10.
20. Louw L. Acquired cholesteatoma pathogenesis: stepwise explanations. *J Laryngol Otol* 2010;124:587-93.
21. Cenjor C, Ramos A, Garrido L. Colesteatoma. In: Cenjor C, editor. *Actualizaciones en ORL*. Madrid: EDIMSA; 2011.
22. Levenson MJ, Parisier SC, Chute P, Wenig S, Juarbe C. A review of twenty congenital cholesteatomas of the middle ear in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94:560-7.
23. Caliman e Gurgel JD, Pereira SB, Alves AL, Ribeiro FQ. Hyperproliferation markers in ear canal epidermis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76:667-71.
24. Li PM, Linos E, Gurgel RK, Fischbein NJ, Blevins NH. Evaluating the utility of non-echo-planar diffusion-weighted imaging in the preoperative evaluation of cholesteatoma: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2013;123:1247-50.
25. Nieto A, Gamboa F, Rodríguez Nuñez J, Olaizola F. Sintomatología y exploración otoscópica. In: Olaizola Gorbea F, editor. *El colesteatoma. Ponencia Oficial de la SEORL*. Madrid: Garsi; 1985:111-9.
26. Gil-Carcedo L. Otitis media crónica. In: Gil-Carcedo L, editor. *Otología*. Barcelona: Vila Sala Hnos; 1984:301-18.

BIBLIOGRAFÍA

27. Stankovic KM, Eskandar E, El Khoury JB, Lev MH, Sadow PM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 2-2013. A 20-year-old man with recurrent ear pain, fever, and headache. *N Engl J Med* 2013;368:267-77.
28. Miyamoto RC, Miyamoto RT. Pediatric neurotology. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:298-303.
29. Rodriguez-Nuñez J, Gamboa F, Nieto A, Arroyo R, Olaizola F. Complicaciones del colesteatoma. In: Olaizola Gorbea F, editor. El colesteatoma. Ponencia Oficial de la SEORL. Madrid: Garsi; 1985:145-69.
30. Gil-Carcedo L, Gil-Carcedo E, Vallejo L. Complicaciones de las otitis. In: Gil-Carcedo L, editor. Otología: enfermedades inflamatorias e hipoacusias de transmisión. Barcelona: Ars Medica; 2002:79-110.
31. Trujillo-Peco M. Historia personal de la Otoneuroradiología. In: Trujillo-Peco M, editor. Otología y otoneurología: Imagen diagnóstica. Barcelona: Ars Medica; 2005:1-15.
32. Diamante V. Oído. In: Diamante V, editor. Otorrinolaringología y afecciones conexas. Buenos Aires: Promed; 1986:3-121.
33. Trujillo-Peco M. Patología inflamatoria. In: Trujillo-Peco M, editor. Otología y neurotología: Imagen diagnóstica. Barcelona: Ars Medica; 2005:31-48.
34. Schwartz KM, Lane JJ, Bolster BD, Jr., Neff BA. The utility of diffusion-weighted imaging for cholesteatoma evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:430-6.
35. Ayache D, Darrouzet V, Dubrulle F, Vincent C, Bobin S, Williams M, et al. Imaging of non-operated cholesteatoma: clinical practice guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129:148-52.

BIBLIOGRAFÍA

36. Grossam RI, Yousem DM. Hueso temporal. In: Grossam RI, Yousem DM, editors. *Neurorradiología*. Madrid: Marban Libros, S.L.; 2007:565-608.
37. Khemani S, Singh A, Lingam RK, Kalan A. Imaging of postoperative middle ear cholesteatoma. *Clin Radiol* 2011;66:760-7.
38. Migirov L, Tal S, Eyal A, Kronenberg J. MRI, not CT, to rule out recurrent cholesteatoma and avoid unnecessary second-look mastoidectomy. *Isr Med Assoc J* 2009;11:144-6.
39. Doshi J, Jindal M, Chavda S, Irving R, De R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: its uses in otolaryngology. *J Laryngol Otol* 2009;123:1199-203.
40. Casselman J. Diffusion weighted MRI (DW-MRI) techniques. Foreword. *Neuroradiology* 2010;52:771-2.
41. Fitzek C, Mewes T, Fitzek S, Mentzel HJ, Hunsche S, Stoeter P. Diffusion-weighted MRI of cholesteatomas of the petrous bone. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:636-41.
42. Jindal M, Riskalla A, Jiang D, Connor S, O'Connor AF. A systematic review of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of postoperative cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2011;32:1243-9.
43. Casselman JW. Diagnostic imaging in clinical neuro-otology. *Curr Opin Neurol* 2002;15:23-30.
44. Grossman RI, Yousem DM. Técnicas de neurodiagnóstico por imagen. In: Grossman RI, Yousem DM, editors. *Neurorradiología*. 2ª ed. Madrid: Marban Libros, S.L.; 2007:1-36.
45. Mateos-Fernandez M, Mas-Estelles F, de Paula-Vernetta C, Guzman-Calvete A, Villanueva-Martí R, Morera-Perez C. The role of diffusion-weighted magnetic

BIBLIOGRAFÍA

resonance imaging in cholesteatoma diagnosis and follow-up. Study with the diffusion PROPELLER technique. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012;63:436-42.

46. Einstein A. "Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen". . *Annalen der Physik* 1905;322:549-60.

47. Lingam RK, Khatri P, Hughes J, Singh A. Apparent Diffusion Coefficients for Detection of Postoperative Middle Ear Cholesteatoma on Non-Echo-planar Diffusion-weighted Images. *Radiology* 2013. Epub ahead of print.

48. Mas-Estelles F, Mateos-Fernandez M, Carrascosa-Bisquert B, Facal de Castro F, Puchades-Roman I, Morera-Perez C. Contemporary non-echo-planar diffusion-weighted imaging of middle ear cholesteatomas. *Radiographics* 2012;32:1197-213.

49. Ayache D, Williams MT, Lejeune D, Corre A. Usefulness of delayed postcontrast magnetic resonance imaging in the detection of residual cholesteatoma after canal wall-up tympanoplasty. *Laryngoscope* 2005;115:607-10.

50. Williams MT, Ayache D, Alberti C, Heran F, Lafitte F, Elmaleh-Berges M, et al. Detection of postoperative residual cholesteatoma with delayed contrast-enhanced MR imaging: initial findings. *Eur Radiol* 2003;13:169-74.

51. Vanden Abeele D, Coen E, Parizel PM, Van de Heyning P. Can MRI replace a second look operation in cholesteatoma surgery? *Acta Otolaryngol* 1999;119:555-61.

52. Kimitsuki T, Suda Y, Kawano H, Tono T, Komune S. Correlation between MRI findings and second-Look operation in cholesteatoma surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:291-3.

53. Venail F, Bonafe A, Poirrier V, Mondain M, Uziel A. Comparison of echo-planar diffusion-weighted imaging and delayed postcontrast T1-weighted MR imaging for the detection of residual cholesteatoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1363-8.

BIBLIOGRAFÍA

54. De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Meersschaert J, Kenis C, Pouillon M, et al. Middle ear cholesteatoma: non-echo-planar diffusion-weighted MR imaging versus delayed gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging--value in detection. *Radiology* 2010;255:866-72.
55. Geoffray A, Guesmi M, Nebbia JF, Leloutre B, Bailleux S, Maschi C. MRI for the diagnosis of recurrent middle ear cholesteatoma in children--can we optimize the technique? Preliminary study. *Pediatr Radiol* 2013;43:464-73.
56. Flook E, Izzat S, Ismail A. Cholesteatoma imaging using modified echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Laryngol Otol* 2011;125:10-2.
57. De Foer B, Vercruysse JP, Pilet B, Michiels J, Vertriest R, Pouillon M, et al. Single-shot, turbo spin-echo, diffusion-weighted imaging versus spin-echo-planar, diffusion-weighted imaging in the detection of acquired middle ear cholesteatoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1480-2.
58. De Foer B. Non echo planar, diffusion-weighted magnetic resonance imaging (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction sequence) compared with echo planar imaging for the detection of middle-ear cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 2011;125:877-8; author reply 878.
59. Pizzini FB, Barbieri F, Beltramello A, Alessandrini F, Fiorino F. HASTE diffusion-weighted 3-Tesla magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary and relapsing cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2010;31:596-602.
60. Lehmann P, Saliou G, Brochart C, Page C, Deschepper B, Vallee JN, et al. 3T MR imaging of postoperative recurrent middle ear cholesteatomas: value of periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:423-7.

BIBLIOGRAFÍA

61. Khemani S, Lingam RK, Kalan A, Singh A. The value of non-echo planar HASTE diffusion-weighted MR imaging in the detection, localisation and prediction of extent of postoperative cholesteatoma. *Clin Otolaryngol* 2011;36:306-12.
62. Huins CT, Singh A, Lingam RK, Kalan A. Detecting cholesteatoma with non-echo planar (HASTE) diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:141-6.
63. Profant M, Slavikova K, Kabatova Z, Slezak P, Waczulikova I. Predictive validity of MRI in detecting and following cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:757-65.
64. Kasbekar AV, Scoffings DJ, Kenway B, Cross J, Donnelly N, Lloyd SW, et al. Non echo planar, diffusion-weighted magnetic resonance imaging (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction sequence) compared with echo planar imaging for the detection of middle-ear cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 2011;125:376-80.
65. Clark MP, Westerberg BD, Fenton DM. The ongoing dilemma of residual cholesteatoma detection: are current magnetic resonance imaging techniques good enough? *J Laryngol Otol* 2010;124:1300-4.
66. Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Obara M, Togao O, Matsumoto N, et al. High-resolution three-dimensional diffusion-weighted imaging of middle ear cholesteatoma at 3.0T MRI: Usefulness of 3D turbo field-echo with diffusion-sensitized driven-equilibrium preparation (TFE-DSDE) compared to single-shot echo-planar imaging. *Eur J Radiol* 2013;82:e471-5.
67. Manolis EN, Filippou DK, Tsoumakas C, Diomidous M, Cunningham MJ, Katostaras T, et al. Radiologic evaluation of the ear anatomy in pediatric cholesteatoma. *J Craniofac Surg* 2009;20:807-10.

BIBLIOGRAFÍA

68. Plouin-Gaudon I, Bossard D, Ayari-Khalfallah S, Froehlich P. Fusion of MRIs and CT scans for surgical treatment of cholesteatoma of the middle ear in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:878-83.
69. Rajan GP, Ambett R, Wun L, Dhepnorrarat RC, Kuthubutheen J, Chow Z, et al. Preliminary outcomes of cholesteatoma screening in children using non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:297-301.
70. Cimsit NC, Cimsit C, Baysal B, Ruhi IC, Ozbilgen S, Aksoy EA. Diffusion-weighted MR imaging in postoperative follow-up: reliability for detection of recurrent cholesteatoma. *Eur J Radiol* 2010;74:121-3.
71. Jindal M, Doshi J, Srivastav M, Wilcock D, Irving R, De R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the management of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:181-5.
72. Toyama C, Leite Cda C, Barauna Filho IS, Brito Neto RV, Bento RF, Cerri GG, et al. The role of magnetic resonance imaging in the postoperative management of cholesteatomas. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:693-6.
73. Jeunen G, Desloovere C, Hermans R, Vandecaveye V. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of residual or recurrent acquired cholesteatoma after canal wall-up tympanoplasty. *Otol Neurotol* 2008;29:16-8.
74. Vercruysse JP, De Foer B, Pouillon M, Somers T, Casselman J, Offeciers E. The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. *Eur Radiol* 2006;16:1461-7.

BIBLIOGRAFÍA

75. Stasolla A, Magliulo G, Parrotto D, Luppi G, Marini M. Detection of postoperative relapsing/residual cholesteatomas with diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging. *Otol Neurotol* 2004;25:879-84.
76. Aikele P, Kittner T, Offergeld C, Kaftan H, Huttenbrink KB, Laniado M. Diffusion-weighted MR imaging of cholesteatoma in pediatric and adult patients who have undergone middle ear surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:261-5.
77. Plouin-Gaudon I, Bossard D, Fuchsmann C, Ayari-Khalfallah S, Froehlich P. Diffusion-weighted MR imaging for evaluation of pediatric recurrent cholesteatomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:22-6.
78. Dubrulle F, Souillard R, Chechin D, Vaneecloo FM, Desaulty A, Vincent C. Diffusion-weighted MR imaging sequence in the detection of postoperative recurrent cholesteatoma. *Radiology* 2006;238:604-10.
79. Aarts MC, Rovers MM, van der Veen EL, Schilder AG, van der Heijden GJ, Grolman W. The diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in detecting a residual cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(1):12-6.
80. Lin JW, Oghalai JS. Can radiologic imaging replace second-look procedures for cholesteatoma? *Laryngoscope* 2011;121:4-5.
81. Ilica AT, Hidir Y, Bulakbasi N, Satar B, Guvenc I, Arslan HH, et al. HASTE diffusion-weighted MRI for the reliable detection of cholesteatoma. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:153-8.
82. Koitschev A, Behringer P, Bogner D, Amrhein P, Winkler P, von Kalle T. Does diffusion-weighted MRI (DW-MRI) change treatment strategy in pediatric cholesteatoma? *Acta Otolaryngol* 2013;133:443-8.

BIBLIOGRAFÍA

83. Stangerup SE, Drozdiewicz D, Tos M, Hougaard-Jensen A. Recurrence of attic cholesteatoma: different methods of estimating recurrence rates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:283-7.
84. Darrouzet V, Duclos JY, Portmann D, Bebear JP. Preference for the closed technique in the management of cholesteatoma of the middle ear in children: a retrospective study of 215 consecutive patients treated over 10 years. *Am J Otol* 2000;21:474-81.
85. Vartiainen E. Ten-year results of canal wall down mastoidectomy for acquired cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:227-9.
86. De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Deckers F, Pouillon M, Somers T, et al. Detection of postoperative residual cholesteatoma with non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Otol Neurotol* 2008;29:513-7.
87. Edfeldt L, Stromback K, Danckwardt-Lilliestrom N, Rask-Andersen H, Abdsaleh S, Wikstrom J. Non-echo planar diffusion-weighted MRI increases follow-up accuracy after one-step step canal wall-down obliteration surgery for cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 2013;133:574-83.
88. Antolí-Candela F, Alonso A. Tratamiento de la otitis media crónica y sus secuelas. In: Suarez C, editor. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Otología 2ª ed. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana; 2007:1459-85.
89. Sade J. Surgical planning of the treatment of cholesteatoma and postoperative follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:372-6.
90. Shelton C, Sheehy JL. Tympanoplasty: review of 400 staged cases. *Laryngoscope* 1990;100:679-81.
91. Olaizola F, Alaminos D, Rodriguez Nuñez J. Tratamiento. In: Olaizola Gorbea F, editor. El colesteatoma. Ponencia Oficial de la SEORL. Madrid: Garsi; 1985:181-265.

BIBLIOGRAFÍA

92. Olaizola F. Tympanoplasty: a 5-year review of results using the a la demanda (AAD) technique. *Am J Otol* 1988;9:318-22.
93. Manrique R, Sanhueza I, Manrique M. [Attic exposure-antrum exclusion as an on demand surgical technique for cholesteatoma]. *Acta Otorrinolaringol* 2013;64:22-30.
94. Vercruysse JP, De Foer B, Somers T, Casselman J, Offeciers E. Long-term follow up after bony mastoid and epitympanic obliteration: radiological findings. *J Laryngol Otol* 2010;124:37-43.
95. Edelstein DR, Magnan J, Parisier SC, Chays A, Isaacs RS, Gignac D, et al. Microfiberoptic evaluation of the middle ear cavity. *Am J Otol* 1994;15:50-5.
96. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisado 2008. *Nota metodológica y resumen del proceso de estimación de costes y pesos por GRD para el SNS, 2008*. Disponible en URL: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs>. [Consulta: mayo 2013]
97. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisado 2006. *REAL DECRETO 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria*. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/10/21/pdfs/A36851-36857.pdf>. [Consulta: mayo 2013]
98. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisado 2011. *Norma Estatal. Resultados según la versión 25 de los AP-GRD en vigor para el año 2011*. Disponible en URL: <http://www.msssi.gob.es/estaEstudios/estadisticas/cmbd.htm>. [Consulta: mayo 2013]
99. American College of Radiology. Revisado 2011. *ACR practice guideline for performing and interpreting magnetic resonance imaging (MRI)*. Disponible en URL: <http://acr.org>. [Consulta: noviembre 2012]

BIBLIOGRAFÍA

100. Sindicatura de Comptes de la Comunitat Valenciana. Revisado 2012. *Auditoria operativa de conciertos sanitarios: evaluación con criterios de eficiencia, eficacia y economía de la gestión del concierto de resonancias magnéticas ejercicios 2008-2012*. Disponible en URL: <http://www.sindicom.gva.es/web/informes.nsf>. [Consulta: julio 2013]
101. De Foer B, Vercruysse JP, Pouillon M, Somers T, Casselman JW, Offeciers E. Value of high-resolution computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of residual cholesteatomas in primary bony obliterated mastoids. *Am J Otolaryngol* 2007;28:230-4.

